

Fatores de risco pré-operatórios associados à fístula anastomótica após colectomia para câncer colorretal: revisão sistemática e metanálise

Preoperative risk factors associated with anastomotic leakage after colectomy for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis

VINÍCIUS EVANGELISTA DIAS^{1,2,3} ; PEDRO ALVES SOARES VAZ DE CASTRO⁴ ; HOMERO TERRA PADILHA² ; LARA VICENTE PILLAR² ; LAURA BOTELHO RAMOS GODINHO² ; AUGUSTO CLAUDIO DE ALMEIDA TINOCO, TCBC-RJ⁵ ; RODRIGO DA COSTA AMIL, ACBC-RJ⁵ ; ALEIDA NAZARETH SOARES¹ ; GERALDO MAGELA GOMES DA CRUZ¹ ; JULIANA MARIA TRINDADE BEZERRA^{4,6,7} ; THAIS ALMEIDA MARQUES DA SILVA¹ .

R E S U M O

Objetivo: fístula anastomótica (FA) após colectomia para câncer colorretal (CCR) é complicação grave. Esta revisão sistemática e metanálise avaliou os fatores de risco pré-operatórios para FA em pacientes submetidos à colectomia. **Métodos:** a pesquisa bibliográfica abrangeu 15 anos e 9 meses (1 de janeiro de 2005 - 19 de outubro de 2020), sendo utilizadas as plataformas PubMed, Cochrane Library, Scopus, Biblioteca Virtual em Saúde, Europe PMC e Web of Science. O critério de inclusão foram estudos transversais, coorte e caso-controle em fatores de risco pré-operatórios para FA (desfecho). A escala Newcastle-Ottawa foi usada para avaliação de viés dos estudos. A metanálise envolveu o cálculo dos efeitos de tratamento para cada estudo individualmente incluindo *odds ratio* (OR), risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%) com construção de modelo de efeitos aleatórios, para avaliar o impacto de cada variável ($p < 0,05$). **Resultados:** foram selecionados 39 estudos transversais, 21 coortes e quatro casos-controle. A metanálise identificou 14 fatores de risco para FA em pacientes com CCR após colectomia, que são sexo masculino (RR=1,56; IC 95%=1,40-1,75), tabagismo (RR=1,48; IC 95%=1,30-1,69), alcoolismo (RR=1,35; IC 95%=1,21-1,52), diabetes mellitus (RR=1,97; IC 95%=1,44-2,70), doenças pulmonares (RR=2,14; IC 95%=1,21-3,78), doença pulmonar obstrutiva crônica (RR=1,10; IC 95%=1,04-1,16), doença coronariana (RR=1,61; IC 95%=1,07-2,41), doença renal crônica (RR=1,34; IC 95%=1,22-1,47), altas notas na escala ASA (RR=1,70; IC 95%=1,37-2,09), cirurgia abdominal prévia (RR=1,30; IC 95%=1,04-1,64), cirurgia de emergência (RR=1,61; IC 95%=1,26-2,07), quimioterapia neoadjuvante (RR=2,16; IC 95%=1,17-4,02), radioterapia (RR=2,36; IC 95%=1,33-4,19) e quimiorradioterapia (RR=1,58; IC 95%=1,06-2,35). **Conclusões:** importantes fatores de risco pré-operatórios para FA colorretais em pacientes com CCR foram identificados com base nas melhores pesquisas baseadas em evidências e esse conhecimento deve influenciar decisões relacionadas ao tratamento.

Palavras-chave: Fatores de Risco. Fístula Anastomótica. Neoplasias Colorretais. Cirurgia Colorretal.

INTRODUÇÃO

O procedimento cirúrgico de escolha para o tratamento do câncer colorretal (CCR) não metastático ressecável é a colectomia com linfadenectomia. A fístula anastomótica (FA) constitui uma complicação grave da ressecção anterior baixa para câncer de reto, levando ao aumento do risco de morbidade pós-operatória, hospitalização prolongada e provável necessidade de procedimentos cirúrgicos adicionais que podem afetar a qualidade de vida do paciente¹. A incidência de FA está tipicamente na faixa de 7,5 a 10,4%², e acredita-se que a evolução da doença esteja associada a vários fatores de risco específicos.

De acordo com estudos anteriores, os preditores de FA são sexo masculino, doença arterial coronariana, tipo de procedimento cirúrgico, albumina sérica, anastomose retal baixa e radioterapia neoadjuvante^{3,4}. O conhecimento dos principais fatores que predispõem os pacientes a desenvolverem FA é importante para a determinação do momento mais adequado para a cirurgia, para o diagnóstico precoce de complicações e para o manejo dos cuidados pré e pós-operatórios.

Considerando a gravidade da FA e as opiniões divergentes na literatura sobre os preditores mais significativos dessa complicação que traz risco à vida, realizamos uma revisão sistemática e metanálise

1 - Faculdade Santa Casa BH, Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina - Biomedicina - Belo Horizonte - MG - Brasil 2 - Universidade Iguazu - Itaperuna - RJ - Brasil 3 - Faculdade Metropolitana São Carlos - Bom Jesus do Itabapoana - RJ - Brasil 4 - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG - Brasil 5 - Hospital São José do Avaí, Departamento de Cirurgia Geral - Itaperuna - RJ - Brasil 6 - Universidade Estadual do Maranhão, Centro de Estudos Superiores de Lago da Pedra - Lago da Pedra - MA - Brasil 7 - Universidade Estadual do Maranhão, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal - São Luís - MA - Brasil

com o objetivo de determinar os fatores de risco pré-operatórios associados à evolução do quadro em pacientes submetidos a colectomia por CCR.

MÉTODO

Protocolo e registro

Esta revisão sistemática da literatura foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte sob o protocolo CAAE 36476320.2.0000.5138. O Comitê de Ética dispensou o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), uma vez que a revisão sistemática e a metanálise foram baseadas inteiramente em dados publicados na literatura. A revisão foi realizada de acordo com a lista de verificação incluída no protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020) e foi registrada no banco de dados do *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero>) sob o protocolo CRD42020219325.

Fontes de informação e estratégia de busca

A pesquisa bibliográfica, que abrangeu o período de 15 anos e nove meses de primeiro de janeiro de 2005 a 19 de outubro de 2020, foi realizada em 17 de novembro de 2020 e atualizada em primeiro de dezembro de 2021, sem novas inclusões. Os estudos foram buscados nas bases PubMed, Cochrane Library, Scopus, Biblioteca Virtual em Saúde, Europa Bases de dados PMC e Web of Science, usando combinações de descritores DeCS e MeSH (Figura 1; Tabela 3).

Termos MeSH		Termos DeCS
Anastomotic Leaks, Anastomotic Anastomotic Leakage, Anastomotic Leakages, Anastomotic Factor, Risk Colorectal Neoplasm Neoplasm, Colorectal Colorectal Carcinoma Carcinoma, Colorectal Carcinomas, Colorectal Colorectal Carcinomas Colorectal Cancer Cancer, Colorectal Cancers, Colorectal Colorectal Cancers	Colorectal Tumors Colorectal Tumor Tumor, Colorectal Tumors, Colorectal Neoplasms, Colorectal Factor, Risk Risk Factors, Risk Risk Factor Population at Risk Risk, Population at Populations at Risk Risk, Populations at	Fistula Anastomótica Anastomotic Leak Fuga Anastomótica Désunion Anastomotique Neoplasias Colorretais Câncer Colorretal Colorectal Neoplasms Neoplasias Colorrectales Tumeurs Colorectales Fatores de Risco Fator de Risco População em Risco Populações em Risco Risk Factors Factores de Riesgo Facteurs de Risque

Figura 1. Palavras-chave utilizadas na pesquisa bibliográfica.

Critérios de elegibilidade e seleção de estudos

Considerados elegíveis para inclusão estudos transversais, de coorte, caso-controle e estudos randomizados controlados relacionados aos fatores de risco de FA em pacientes submetidos à colectomia (hemi colectomia direita, hemicolectomia direita estendida, colectomia segmentar esquerda alta, colectomia esquerda, colectomia sigmóide, colectomia subtotal, colectomia total, ressecção anterior alta, ressecções anteriores baixas, ressecção anterior ultrabaixa) para CCR.

Os critérios de exclusão foram estudos publicados em idiomas diferentes do inglês, português, espanhol ou francês, revisões de literatura, revisões sistemáticas, metanálises, estudos sem dados originais, relatos de casos, séries de casos, estudos em animais e literatura cinzenta.

As publicações relevantes foram selecionadas por dois pesquisadores (VED e LVP) com base nos critérios de elegibilidade por meio da leitura dos títulos e, posteriormente, dos resumos detalhados. Os estudos duplicados foram eliminados e os textos completos dos artigos restantes foram analisados para selecionarmos os estudos a serem incluídos nesta revisão. Nos casos de discordância sobre a inclusão de uma publicação, o consenso foi obtido por discussão ou mediação com o auxílio de um terceiro pesquisador (LBRG). O fluxograma gerado a partir do PRISMA 2020 mostrado na Figura 2 descreve as fases da seleção dos estudos.

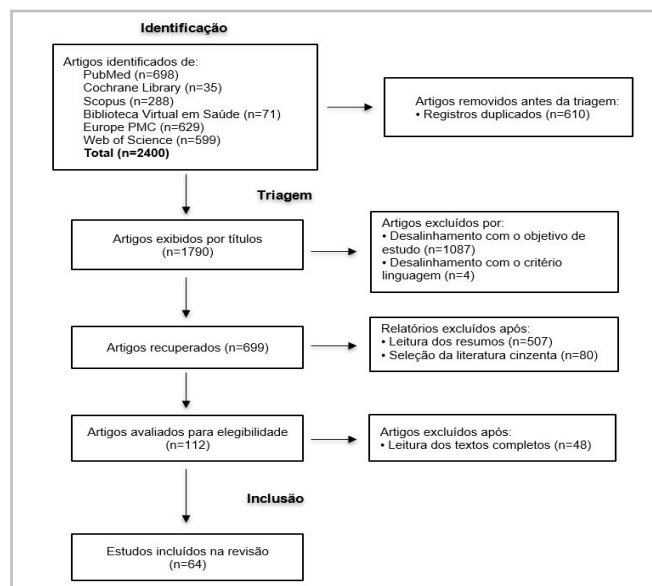


Figura 2. Fluxograma dos estudos incluídos.

Extração e qualidade dos dados

Os dados foram extraídos dos estudos selecionados independentemente por dois pesquisadores (HTP e PASVC), de acordo com a abordagem População, Exposição, Comparação, Resultado e Desenho do Estudo (PECOS), e as informações, comparadas. Para cada estudo selecionado, registrou-se em planilha Excel detalhes sobre os autores, desenho do estudo, data, número e características (região/país de origem, sexo, idade e condições médicas subjacentes) dos participantes, métodos estatísticos empregados na análise dos dados, cálculo do tamanho da amostra e os resultados do estudo. A Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) foi utilizada para avaliar o risco de viés e a qualidade dos estudos empregados nas metanálises. Essa ferramenta é composta por oito itens categorizados em três domínios: seleção de grupos de estudo, comparabilidade dos grupos e desfecho. A pontuação máxima agregada entre os domínios é 9, segundo a qual uma pontuação de 7 a 9 indica alta qualidade, 4 a 6 sugere um risco moderado de viés e 0 a 3, um risco alto de viés. No presente estudo, uma pontuação média igual ou superior a 6 foi considerada satisfatória⁵.

Análise estatística

Todas as análises foram realizadas usando o *software* RevMan, versão 5.4 (Cochrane, Londres, Reino Unido). Os efeitos do tratamento, incluindo razão de chances (*odds ratio* - OR), riscos relativos (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%), foram calculados para cada estudo selecionado e, nos casos em que foram fornecidos valores médios e desvios padrão para um determinado fator de risco,

foram calculadas as diferenças médias de risco entre pacientes com e sem FA. Foi empregado o teste *Q* de Cochran e a estatística I^2 para quantificar a variabilidade (heterogeneidade) entre os resultados dos estudos selecionados, com nível de significância estabelecido em $p < 0,10$. O grau de heterogeneidade foi interpretado de acordo com o intervalo de I^2 da seguinte forma: 0-40%: provavelmente não importante; 30-60%: moderado; 50-90%: significativo; e 75-100%: substancial. Dada a considerável heterogeneidade identificada entre os estudos, realizamos metanálises utilizando o modelo de efeitos aleatórios para avaliar o impacto de cada variável no desfecho. A significância estatística das diferenças entre os grupos na análise univariada foi fixada em $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características gerais dos estudos

A busca bibliográfica resultou na seleção de 64 estudos para inclusão na revisão (Figura 2; Tabela 1). A população total da amostra foi composta por 184.110 participantes, dos quais 17.342 (9,42%) apresentaram FA. Estudos transversais foram representados por 39 artigos^{1,2,6-42}, estudos de coorte por 21^{3,43-62} e caso-controle por quatro⁶³⁻⁶⁶, e os grupos de estudos de cada tipo de desenho apresentaram pontuações NOS médias satisfatórias, ou seja, 5,05; 6,62 e 5,25, respectivamente⁵. Considerando estudos de todos os tipos de desenho juntos, 26,6% (17/64) foram classificados como de alta qualidade de acordo com a escala NOS, enquanto 64% (41/64) apresentaram risco moderado de viés e 9,4% (6/64) exibiram alto risco de viés.

Tabela 1 - Artigos incluídos na revisão sistemática e seus respectivos escores de avaliação de qualidade da Escala de Newcastle-Ottawa (NOS).

Artigos	Localização	População total da amostra	Pontuação NOS	Referência
Estudos transversais				
Kinugasa et al., 2020	Kurum, Japão	97	6	[1]
Zhou et al., 2019	Pequim, China	288	5	[2]
Bakker et al., 2014	Leiden, Holanda	15.667	6	[6]
Chen et al., 2011	Shantou, China	750	5	[7]
Choi et al., 2006	Hong Kong, China	1.417	3	[8]
Frasson et al., 2015	Valência, Espanha	3.139	6	[9]

Artigos	Localização	População total da amostra	Pontuação NOS	Referência
Fukada et al., 2019	Gifu, Japão	101	3	[10]
Gong et al., 2014	Nanquim, China	460	5	[11]
Hayden et al., 2015	Maywood, Estados Unidos da América	123	7	[12]
Iancu et al., 2008	Cluj-Napoca, Romênia	993	5	[13]
Jung et al., 2008	Seul, Coreia do Sul	1.391	5	[14]
Kang et al., 2013	Irvine, Estados Unidos da América	72.055	5	[15]
Kato et al., 2019	Tóquio, Japão	447	4	[16]
Kawada et al., 2014	Tóquio, Japão	154	5	[17]
Kim et al., 2009	Seul, Coreia do Sul	270	5	[18]
Krarpup et al., 2012	Copenhague, Dinamarca	9.333	8	[19]
Kruschewski et al., 2007	Berlim, Alemanha	276	3	[20]
Kryzauskas et al., 2020	Vilnius, Lituânia	900	9	[21]
Kumar et al., 2011	Norte, Índia	108	5	[22]
Kwak et al., 2017	Seul, Coreia do Sul	423	5	[23]
Lai et al., 2013	Guangzhou, China	1.312	5	[24]
Lee et al., 2020	Seul, Coreia do Sul	4.282	7	[25]
Lee et al., 2018	Hwasun, Coreia do Sul	1.063	4	[26]
Lee et al., 2008	Seul, Coreia do Sul	1.278	4	[27]
Liu et al., 2016	Chengdu, China	306	6	[28]
Maeda et al., 2015	Osaka Japão	201	5	[29]
Majbar et al., 2014	Rabat, Marrocos	130	4	[30]
Martel et al., 2008	Ottawa, Canadá	220	5	[31]
Nickelsen et al., 2005	Nordre Ringvej , Dinamarca	5.181	6	[32]
Peeters et al., 2005	Leiden, Holanda	924	6	[33]
Piecuch et al., 2015	Zabrze, Polônia	222	3	[34]
Rudinskaite et al., 2005	Kaunas, Lituânia	269	3	[35]
Shen et al., 2019	Pequim, China	423	6	[36]
Suzuki et al., 2021	Uber, Japão	136	7	[37]
Tian et al., 2017	Pequim, China	11.397	5	[38]
Vermeer et al., 2014	Holanda	517	6	[39]
Wang e Liu, 2020	Pequim, China	496	5	[40]
Xu e Kong, 2020	Shenyang, China	382	5	[41]
Yang et al., 2013	Nanquim, China	753	5	[42]
Estudos de coorte				
Zhou et al., 2018	Guangzhou, China	956	8	[3]
Akasu et al., 2010	Tóquio, Japão	120	8	[43]
Akiyoshi et al., 2011	Tóquio, Japão	1.146	7	[44]
Bisgard et al., 2013	Herlev , Dinamarca	2.755	8	[45]

Artigos	Localização	População total da amostra	Pontuação NOS	Referência
Ciorogar et al., 2017	Cluj-Napoca, Romênia	378	6	[46]
Eriksen et al., 2005	Oslo, Noruega	1.958	8	[47]
Gustavo et al., 2015	Visby, Suécia	3.428	8	[48]
Hu & Cheng, 2015	Chongqing, China	1.968	5	[49]
Ionescu et al., 2013	Cluj-Napoca, Romênia	252	8	[50]
Jannasch et al., 2015	Magdeburgo, Alemanha	17.867	8	[51]
Liu et al., 2018	Guangzhou, China	646	7	[52]
Matsuda et al., 2016	Tóquio, Japão	179	4	[53]
Nisar et al., 2012	Cleveland, Estados Unidos da América	1.862	6	[54]
Nordholm-Carstensen et al., 2019	Roskild, Dinamarca	1.414	7	[55]
Parque et al., 2016	Seul, Coreia do Sul	10.477	7	[56]
Reilly et al., 2014	Dublin, Irlanda	129	3	[57]
2015 Grupo Colaborador da Sociedade Europeia de Coloproctologia, 2020	Valência, Espanha	2.444	6	[58]
Tanaka et al., 2017	Osaka, Japão	395	6	[59]
Voron et al., 2019	Paris, França	1.025	7	[60]
Warschkow et al., 2011	Sankt Gallen, Suíça	527	6	[61]
Yamamoto et al., 2012	Tóquio, Japão	111	6	[62]
Estudos caso-controle				
Altin & Alkan, 2019	Istambul, Turquia	302	4	[63]
Asteria et al., 2008	Florença, Itália	520	6	[64]
Jestin et al., 2008	Uppsala, Suécia	372	5	[65]
Nishigori et al., 2014	Chiba, Japão	176	6	[66]

Os estudos incluídos analisaram 16 diferentes fatores de risco para FA, quais sejam, idade, sexo, hábitos tabágicos e alcoólicos, localização do tumor, diabetes mellitus, doença pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença arterial coronária (DAC), doença renal crônica (DRC), classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA), cirurgia abdominal prévia, emergência cirúrgica relacionada ao CCR, quimioterapia neoadjuvante, radioterapia e quimiorradioterapia. Os resultados das análises do impacto desses fatores de risco no desfecho crítico são apresentados a seguir com os resultados das metanálises resumidos na Tabela 2. Entre os 14 fatores de risco, apenas o sexo masculino atingiu heterogeneidade superior a 75% em estudos de coorte, mas em estudos transversais e caso-controle, a

heterogeneidade foi menor. No entanto, esse achado deve ser analisado com cautela.

Idade

Quarenta e seis estudos analisaram a idade como fator de risco para FA, mas apenas seis^{11,14,22,42,56,64} encontraram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na idade avançada (pacientes idosos) como possível fator de risco. Na metanálise, foram avaliados 3.727 pacientes. Comparados os participantes com 60 anos ou menos com os mais velhos, encontrou-se um RR de 0,79 (IC 95%: 0,58-1,08), e apenas um²² dos estudos mostrou diferença estatisticamente significativa. Assim, entende-se que a idade não é fator de risco para FA.

Tabela 2 - Metanálises e estatísticas resumidas.

Fator de risco	Tipo de estudo	Número de estudos	Número de participantes	Risco relativo (Intervalo de Confiança 95%)	Referências	Heterogeneidade (I ²)
Sexo	Coorte	15	36.284	1,42 (1,07 - 1,89)	[43,44,46-49,54-62]	I ² = 83%
Sexo	Caso-controle	4	1.346	1,28 (1,02 - 1,60)	[63-66]	I ² = 0%
Sexo	Transversal	34	145.509	1,56 (1,40 - 1,75)	[2,6-24,26,27,29-31,33-35,37-42]	I ² = 66%
Hábitos de fumar	Coorte	5	21.180	1,48 (1,30 - 1,69)	[43,51,55,57,58]	I ² = 0%
Consumo de álcool	Transversal	9	77.567	1,35 (1,21 - 1,52)	[8,13,15,20,23,24,31,40,41]	I ² = 0%
Diabetes mellitus	Transversal	16	11.871	1,97 (1,44 - 2,70)	[2,8-11,13,16,20,21,23,24,29,34,40-42]	I ² = 69%
Doenças pulmonares	Transversal	5	5.260	2,14 (1,21 - 3,78)	[9,13,16,23,31]	I ² = 42%
DPOC	Transversal	6	74.459	1,10 (1,04 - 1,16)	[2,8,15,20,29,34]	I ² = 0%
DAC	Transversal	6	3.065	1,61 (1,07 - 2,41)	[2,7,8,20,34,41]	I ² = 27%
DRC	Transversal	4	74.819	1,34 (1,22 - 1,47)	[8,15,16,21]	I ² = 0%
ASA	Transversal	16	35.727	1,70 (1,37 - 2,09)	[2,6,8,9,18,19,21,23,24,26,27,31,35,39-4]	I ² = 60%
Cirurgia abdominal anterior	Coorte	4	13.417	1,30 (1,04 - 1,64)	[56,58,59,62]	I ² = 0%
Cirurgia de emergência relacionada ao CCR	Transversal	5	29.546	1,61 (1,26 - 2,07)	[6,8,9,13,19]	I ² = 58%
Quimioterapia neoadjuvante	Coorte	5	15.610	2,16 (1,17 - 4,02)	[44,55-58]	I ² = 42%
Radioterapia Neoadjuvante	Coorte	4	14.426	2,36 (1,33 - 4,19)	[47,54,56,57]	I ² = 68%
Quimiorradioterapia neoadjuvante	Transversal	10	6.902	1,58 (1,06 - 2,35)	[2,12,14,24,26,27,31,37,41,42]	I ² = 41%

Sexo

Entre os 53 estudos que analisaram o sexo como possível preditor de desfecho, 22 revelaram diferenças significativas entre homens e mulheres quanto

ao risco de FA. O parâmetro sexo foi examinado em 15 estudos de coorte, dos quais seis^{47,54,56,58,59} demonstraram risco aumentado de FA em homens. Em quatro casos-controles⁶³⁻⁶⁶, apenas um⁶⁵ apresentou diferença estatisticamente significativa. Dos 34 estudos transversais,

apenas 13 estabeleceram maior risco de FA em pacientes do sexo masculino. Como um artigo²¹ separou dados de cirurgias colônicas (sigmóides) de retais, sua inclusão na revisão sistemática foi feita considerando essa divisão.

Tabagismo

Quatorze estudos incluídos no levantamento da literatura avaliaram o tabagismo como fator de risco para FA e, destes, nove^{3,11,13,20,26,31,42,51,55} mostraram diferenças significativas entre fumantes e não fumantes. O tabagismo foi avaliado em nove estudos transversais envolvendo 6.268 pacientes, mas apenas dois^{13,31} relataram diferença estatística. Outros cinco estudos de coorte abordaram o tabagismo e dois^{51,55} mostraram diferenças significativas entre os grupos.

Consumo de álcool

Treze estudos incluídos na revisão sistemática investigaram o alcoolismo como fator de risco para FA, embora em apenas um estudo de coorte tenha sido observada diferença significativa entre usuários e não usuários de álcool⁵¹. O consumo de álcool foi analisado em nove estudos transversais na metanálise, e nesta avaliação foi observada diferença estatística em apenas um¹⁵.

Localização do tumor

No que tange ao local do tumor, 15 artigos avaliaram essa variável em relação à ocorrência de FA. Dessa amostra, nove estudos^{6,9,10,14,16,18,44,46,60} mostraram diferença estatisticamente significante ($p < 0,05$). Destes, quatro^{10,18,44,46} sugeriram o câncer localizado no reto médio e inferior como fator de risco independente para a ocorrência de FA.

Esta metanálise analisou o local do tumor comparando os tumores do lado direito (ceco, cólon direito, flexura hepática e cólon transversal) com os do lado esquerdo (flexura esplênica, cólon esquerdo e sigmoide). Como a localização do tumor é uma variável relatada na literatura como importante fator de risco para FA, foi realizada uma metanálise comparando os lados esquerdo e direito, embora apenas três estudos

transversais^{6,8,9} tenham contemplado essa variável de forma viável. A metanálise desses três estudos, que analisaram um total de 20.277 pacientes, não mostrou diferença estatisticamente significativa, com RR de 0,89 (IC 95%: 0,74-1,07).

Considerou-se tumores do reto superior aqueles localizados 5cm acima da margem anal, e os abaixo de 5cm, do reto inferior. Quatro estudos transversais foram aceitos para a metanálise, dois dos quais apresentaram diferença estatisticamente significativa^{10,14}. No entanto, o resultado da metanálise mostrou RR 1,73 (IC 95%: 0,95-2,03), não demonstrando a localização do tumor no reto inferior ou superior como fator de risco para FA.

Diabetes mellitus

Vinte e cinco estudos incluídos na revisão investigaram o diabetes como fator de risco para FA, dos quais seis^{11,13,29,41,42,49} estabeleceram um risco significativamente maior do desfecho em pacientes diabéticos em comparação com seus pares não diabéticos. A metanálise de 16 estudos confirmou o diabetes como fator de risco (Tabela 2; Figura 3).

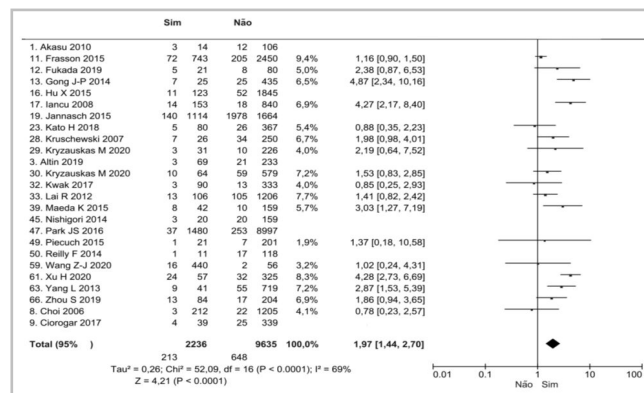


Figura 3. Forest Plot – Metanálise: fator de risco diabetes (estudos transversais). IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Doença pulmonar

Sete estudos investigaram a doença pulmonar como fator de risco para FA, três dos quais^{9,13,43} demonstraram diferenças significativas entre pacientes com e sem a doença. A metanálise de cinco estudos transversais revelou uma associação significativa entre doença pulmonar e aumento do risco do desfecho (Tabela 2).

DPOC

Seis estudos relataram diferenças estatísticas entre pacientes com e sem DPOC, mas em apenas um estudo caso-controle⁶³ a diferença foi significativa. Na metanálise de seis estudos transversais que examinaram a DPOC como fator de risco para FA, um estudo¹⁵ apresentou uma ponderação de 98,9% em virtude do grande número de participantes (72.055) envolvidos (Tabela 2).

DAC

Oito estudos compararam indivíduos com e sem DAC, e quatro^{2,7,20,63} relataram diferenças significativas entre os dois grupos quanto à evolução da FA. Dos seis estudos transversais (Tabela 2) incluídos na metanálise, apenas um² conseguiu demonstrar a associação entre DAC e risco aumentado de FA.

DRC

A possibilidade da DRC como fator de risco para FA foi investigada em seis estudos, mas não foram encontradas diferenças significativas entre pacientes com e sem a doença na análise univariada destes. No entanto, a metanálise de quatro estudos transversais^{8,15,16,21} revelou que a DRC foi um preditor do desfecho (Tabela 2).

Grau ASA

Entre os 33 estudos que investigaram os graus ASA como fatores de risco para FA, 12^{6,8,9,12,19,21,24,26,41,51,54} demonstraram diferenças significativas entre indivíduos com classificações ASA diferentes. Dos 16 estudos transversais selecionados para a metanálise (Tabela 2; Figura 4), sete^{6,8,9,21,24,26,41} relataram associações significativas entre altos graus ASA e risco aumentado de FA.

Cirurgia abdominal anterior

Entre os 13 estudos que compararam o desenvolvimento de FA em indivíduos submetidos ou não à cirurgia abdominal previamente à colectomia para CCR, nenhum apresentou diferença estatística entre os grupos.

Dos quatro estudos de coorte submetidos à metanálise (Tabela 2), apenas um⁵⁶ demonstrou associação significativa entre cirurgia abdominal prévia e maior risco de FA.

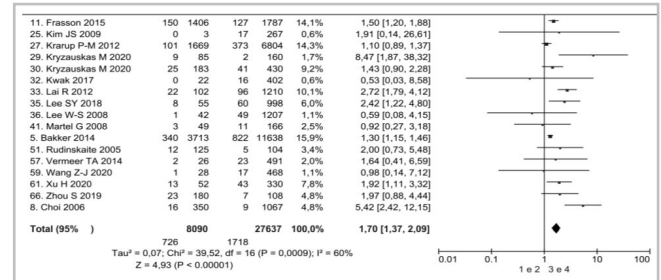


Figura 4. Forest Plot – Metanálise: fator de risco ASA (estudos transversais). IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Emergência cirúrgica relacionada ao CCR

Doze estudos investigaram a emergência cirúrgica relacionada ao CCR como fator de risco para FA e destes, cinco^{6,8,9,57,63} demonstraram diferenças estatísticas entre indivíduos que necessitaram desse procedimento e aqueles que não foram submetidos a ele. A metanálise de cinco estudos transversais^{6,8,9,13,19} estabeleceu associação significativa entre emergência cirúrgica relacionada ao CCR e maior risco do desfecho (Tabela 2; Figura 5).

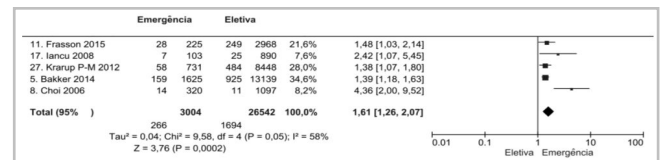


Figura 5. Forest Plot – Metanálise: fator de risco cirurgia de emergência (estudos transversais). IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Quimioterapia neoadjuvante

Entre os 13 estudos que investigaram a quimioterapia neoadjuvante como preditor de FA, três^{23,34,63} demonstraram diferenças estatísticas entre os indivíduos que foram submetidos ao tratamento e os que não foram. A metanálise de cinco estudos^{44,55-58} confirmou a quimioterapia neoadjuvante como fator de risco. (Tabela 2; Figura 6).

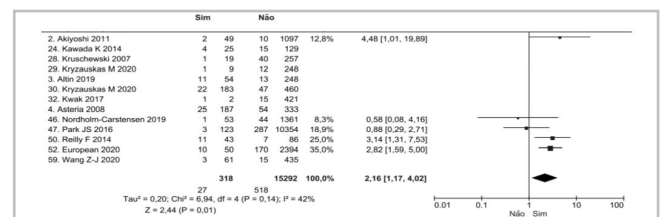


Figura 6. Forest Plot – Metanálise: fator de risco quimioterapia neoadjuvante (estudos de coorte). IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Radioterapia Neoadjuvante

Três^{30,47,57} dos 10 estudos que investigaram a radioterapia neoadjuvante como fator de risco para FA demonstraram diferenças estatísticas entre os indivíduos que foram submetidos ao tratamento e os que não foram. Dos quatro estudos de coorte considerados na metanálise (Tabela 2; Figura 7), três^{47,56,57} relataram associações significativas entre radioterapia e maior risco de FA.

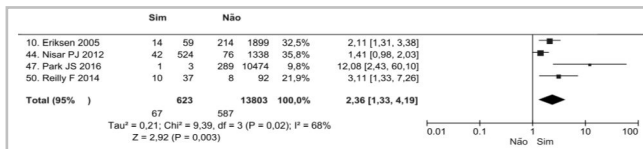


Figura 7. Forest Plot – Metanálise: fator de risco radioterapia neoadjuvante (estudos de coorte). IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Quimiorradioterapia neoadjuvante

Treze estudos investigaram a quimiorradioterapia como fator de risco para FA, e quatro destes^{2,28,56,57} demonstraram diferenças estatísticas entre os indivíduos que haviam sido submetidos ao tratamento e aqueles que não o foram. Dos dez estudos transversais considerados na metanálise (Tabela 2), dois^{2,27} reportaram associação significativa entre quimiorradioterapia e maior risco de FA.

DISCUSSÃO

As razões fisiopatológicas para o aumento do risco de FA em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico do CCR ainda não foram elucidadas, embora se reconheça que essa condição potencialmente fatal é multifatorial⁴. A revisão de literatura aqui apresentada revelou 16 potenciais fatores de risco para FA, e 14 deles foram confirmados na metanálise subsequente.

A idade avançada não é mais considerada uma contraindicação para a cirurgia do CCR⁶⁷ e esta metanálise verificou que os idosos não apresentavam risco aumentado de desenvolver FA. Assim, aceita-se que a anastomose primária possa ser realizada em pacientes idosos sem expô-los a risco aumentado de FA desde que não apresentem outras comorbidades. É provável que o aprimoramento das técnicas operatórias ao longo dos anos, a disseminação da laparoscopia e o maior cuidado pré e intraoperatório de pacientes idosos justifiquem

esse resultado. Além disso, a seleção pré-operatória de pacientes idosos pode ter resultado na seleção dos mais adequados. Os cirurgiões provavelmente são mais cuidadosos ao escolher pacientes idosos para tratamento cirúrgico. Esses fatos poderiam explicar porque a idade não é considerada fator de risco para FA.

Vários estudos demonstraram diferenças significativas entre homens e mulheres em relação ao risco de FA e a metanálise confirmou que os homens apresentam um risco maior do que as mulheres. Como os homens têm uma pelve mais estreita, a dissecação dos tecidos é mais difícil e pode causar complicações pós-operatórias. Além disso, diferenças hormonais podem influenciar a microcirculação intestinal e, conseqüentemente, a cicatrização da anastomose⁶⁸.

A metanálise confirmou que o tabagismo é um preditor significativo de FA em pacientes com CCR. A perfusão tecidual adequada é essencial para a cicatrização, e isso parece ser particularmente relevante em cirurgias que envolvem anastomose retal baixa⁶⁹. A associação entre tabagismo e FA pode ser explicada por quatro possíveis mecanismos, a saber, vasoconstrição induzida pela nicotina, hipóxia celular causada por monóxido de carbono, hipóxia tecidual resultando em diminuição da deposição de colágeno e aumento da adesão e agregação plaquetária⁷⁰.

Um estudo multicêntrico⁵¹ demonstrou que o abuso de álcool é um fator de risco independente para ocorrência de FA [OR = 1,63; IC 95% 1,23-2,15; p=0,001]. Indivíduos que consomem mais de 35 *drinks* por semana têm um risco significativamente maior de desenvolver FA em comparação com aqueles que se abstêm do consumo de álcool. As prováveis causas são insuficiência cardíaca subclínica, imunossupressão e baixa função hemostática⁷⁰, todas prejudicando a cicatrização de feridas. No entanto, o efeito negativo do álcool na cicatrização de feridas ainda não foi comprovado⁵¹.

A metanálise não verificou a altura do tumor como fator de risco para FA. Presumivelmente, isso ocorreu porque muitos estudos mostraram divergências quanto à classificação da altura do tumor, o que impede a agregação desses dados em uma metanálise. Além disso, poucos estudos encontraram essa variável como fator de risco independente para a ocorrência de FA, provavelmente devido à falta de estudos específicos

nessa área. Mais estudos são necessários para elucidar este assunto.

Uma metanálise realizada por Rojas-Machado et al.⁷¹ mostrou que o diabetes mellitus é um fator de risco (OR = 1,60; IC 95% 1,12-2,13) para FA, como confirmado pelos resultados deste estudo. No entanto, a associação entre esta condição e FA permanece controversa, uma vez que um grande estudo prospectivo não conseguiu demonstrar que a presença de diabetes aumentou a taxa de FA⁷². No entanto, a taxa de mortalidade entre os pacientes diabéticos que desenvolveram FA foi mais de quatro vezes maior em comparação com os não diabéticos.

O impacto da DAC no desenvolvimento de fistula anastomótica não é claro. Um estudo inicial realizado por Fawcett et al.⁷³ demonstrou que a doença microvascular na camada serosa do local da anastomose aumenta o risco de vazamentos porque a microcirculação defeituosa reduz o fluxo sanguíneo e leva à má cicatrização da ferida. Considerando que a DAC é causada pela aterosclerose, a presente metanálise sugere que indivíduos com essa condição podem ter doença microvascular simultânea, que interrompe a circulação no local da anastomose. No entanto, tais afirmações requerem maior elucidação por meio de investigações histopatológicas devidamente conduzidas.

Em relação à classificação ASA, a metanálise corroborou estudos anteriores relatando níveis semelhantes de risco associado ao estado físico como, por exemplo, OR = 1,71, IC 95% 1,09-2,67⁴ e OR = 1,76, IC 95% 1,39-2,23⁷¹. Assim, os pacientes classificados como ASA graus III-IV, ou seja, aqueles que têm uma doença sistêmica grave ou com risco de vida além do câncer, correm sério risco de FA após cirurgia de CCR.

Esta metanálise confirmou que a cirurgia de emergência para o CCR é um preditor significativo de FA e mostrou níveis de risco semelhantes aos relatados por Rojas-Machado et al.⁷¹, nomeadamente OR = 1,96, IC 95% 1,49-2,59. O aumento do risco de deiscência nesses casos pode ser explicado por vários problemas subjacentes, como grande perda sanguínea, comorbidades, má condição clínica do indivíduo e aumento da dificuldade técnica, todos sobrepostos no mesmo paciente. Infelizmente, o risco de FA é cumulativo e engloba todos os fatores de risco aplicáveis ao indivíduo. Pacientes com comorbidades que necessitam

de ressecção de emergência geralmente sofrem perda sanguínea considerável, necessitam de transfusão e administração de drogas vasoativas e, nesses casos, a anastomose é realmente contraindicada⁶⁸.

Vários estudos retrospectivos^{27,47,61,74,75} estabeleceram que a radioterapia neoadjuvante com ou sem quimioterapia concomitante é um forte preditor para FA, achado que é confirmado pelas metanálises aqui apresentadas. No entanto, de acordo com Park et al.⁷⁵, enquanto a quimiorradioterapia foi fator de risco para FA em um subgrupo de pacientes que não receberam estoma protetor após ressecções anteriores do reto inferior para CCR, quando todos os pacientes submetidos à cirurgia foram analisados em conjunto, a quimiorradioterapia não apareceu como fator de risco. Em uma revisão sistemática, McDermott et al.⁶⁸ relataram aumento das taxas de FA e de mortalidade em pacientes submetidos a anastomose de cólon por enterite crônica por radiação, sugerindo que o cirurgião deve considerar uma história prévia de irradiação para avaliar se a anastomose é segura. Tendo em vista os dados apresentados nessa revisão e os resultados de nossa metanálise, os cirurgiões devem considerar seriamente a realização de um estoma protetor durante a anastomose em pacientes com CCR submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante, radioterapia e quimioterapia.

Este estudo destaca a importância de mais pesquisas em duas áreas principais: (i) elucidação das bases histo e fisiopatológicas da FA para adequadamente definir e facilmente reconhecer essa condição potencialmente fatal; (ii) compreender os mecanismos subjacentes pelos quais os vários fatores de risco influenciam a evolução para FA, para que um número ótimo de fatores possa ser selecionado e classificado a fim de facilitar a tomada de decisão sobre o gerenciamento do risco de desenvolvimento da condição.

Uma limitação deste estudo foi a escassez de investigações sobre alguns fatores de risco e suas associações com o desenvolvimento de FA em pacientes colectomizados para tratamento de CCR. Além disso, alguns potenciais preditores estudados por outros autores tiveram que ser excluídos da metanálise, uma vez que as variáveis não puderam ser agregadas devido à heterogeneidade e à falta de padronização destes fatores de risco.

CONCLUSÃO

Esta metanálise identificou 14 principais fatores de risco para deiscência anastomótica em pacientes colectomizados para tratamento de CCR, a saber, sexo masculino, tabagismo, etilismo, diabetes mellitus, doenças pulmonares, DPOC, DAC, DRC, ASA alto, cirurgia abdominal prévia, cirurgia de emergência

relacionada ao CCR, quimioterapia neoadjuvante, radioterapia neoadjuvante e quimiorradioterapia neoadjuvante. Os fatores de risco com maior RR para o desenvolvimento de FA foram radioterapia neoadjuvante, quimioterapia neoadjuvante, doenças pulmonares, diabetes mellitus e altos escores na escala ASA. Idade e localização do tumor não foram reconhecidas como preditores significativos de FA.

ABSTRACT

Introduction: anastomotic leak (AL) after colectomy for colorectal cancer (CRC) is a life-threatening complication. This systematic review and meta-analysis aimed to evaluate the preoperative risk factors for AL in patients submitted to colectomy. **Methods:** the bibliographic search covered 15 years and 9 months, from 1st January 2005 to 19th October 2020 and was performed using PubMed, Cochrane Library, Scopus, Biblioteca Virtual em Saúde, Europe PMC and Web of Science databases. The inclusion criteria were cross-sectional, cohort and case-control studies on preoperative risk factors for AL (outcome). The Newcastle-Ottawa scale was used for bias assessment within studies. Meta-analysis involved the calculation of treatment effects for each individual study including odds ratio (OR), relative risk (RR) and 95% confidence intervals (95% CI) with construction of a random-effects model to evaluate the impact of each variable on the outcome. Statistical significance was set at $p < 0.05$. **Results:** cross-sectional studies were represented by 39 articles, cohort studies by 21 articles and case-control by 4 articles. Meta-analysis identified 14 main risk factors for AL in CRC patients after colectomy, namely male sex (RR=1.56; 95% CI=1.40-1.75), smoking (RR=1.48; 95% CI=1.30-1.69), alcohol consumption (RR=1.35; 95% CI=1.21-1.52), diabetes mellitus (RR=1.97; 95% CI=1.44-2.70), lung diseases (RR=2.14; 95% CI=1.21-3.78), chronic obstructive pulmonary disease (RR=1.10; 95% IC=1.04-1.16), coronary artery disease (RR=1.61; 95% CI=1.07-2.41), chronic kidney disease (RR=1.34; 95% CI=1.22-1.47), high ASA grades (RR=1.70; 95% CI=1.37-2.09), previous abdominal surgery (RR=1.30; 95% CI=1.04-1.64), CRC-related emergency surgery (RR=1.61; 95% CI=1.26-2.07), neoadjuvant chemotherapy (RR=2.16; 95% CI=1.17-4.02), radiotherapy (RR=2.36; 95% CI=1.33-4.19) and chemoradiotherapy (RR=1.58; 95% CI=1.06-2.35). **Conclusions:** important preoperative risk factors for colorectal AL in CRC patients have been identified based on best evidence-based research, and such knowledge should influence decisions regarding treatment.

Keywords: Risk Factors. Anastomotic Leaks. Colon Surgery. Colon Diseases.

REFERÊNCIAS

- Kinugasa T, Nagasu S, Murotani K, Mizobe T, Ochi T, Isoe T, et al. Analysis of risk factors for anastomotic leakage after lower rectal Cancer resection, including drain type: a retrospective single-center study. *BMC Gastroenterol.* 2020;20:315. doi: 10.1186/s12876-020-01462-1.
- Zhou S, Zhou H, Zheng Z, Liang J, Zhou Z, Wang X. Predictive risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of rectal cancer in elderly patients over 80years old: an analysis of 288 consecutive patients. *World J Surg Oncol.* 2019;17:112. doi: 10.1186/s12957-019-1655-z.
- Zhou C, Wu X-R, Liu X-H, Chen Y-F, Ke J, He X-W, et al. Male gender is associated with an increased risk of anastomotic leak in rectal cancer patients after total mesorectal excision. *Gastroenterol Rep.* 2018;6(2):137-43. doi: 10.1093/gastro/gox039.
- Pommergaard H-C, Gessler B, Burcharth J, Angenete E, Haglund E, Rosenberg J. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2014;16(9):662-71. doi: 10.1111/codi.12618.
- Luchini C, Stubbs B, Solmi M, Veronese N. Assessing the quality of studies in meta-analyses: Advantages and limitations of the Newcastle Ottawa scale. *World J Meta-Anal.* 2017;5(4):80-4. doi: 10.13105/wjma.v5.i4.80.
- Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and

- leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br J Surg*. 2014;101(4):424-32. doi: 10.1002/bjs.9395.
7. Chen W, Li Y, Liao Z, Lin G, Cai G, Lin K, et al. Active lymphangiogenesis is a major risk factor for anastomotic leakage following sphincter-sparing resection of rectal cancer. *J Surg Oncol*. 2011;104(5):493-8. doi: 10.1002/jso.21965.
 8. Choi H-K, Law W-L, Ho JWC. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(11):1719-25. doi: 10.1007/s10350-006-0703-2.
 9. Frasson M, Flor-Lorente B, Ramos Rodríguez JL, Granero-Castro P, Hervás D, Alvarez Rico MA, et al. Risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer: Multivariate Analysis and Nomogram From a Multicentric, Prospective, National Study With 3193 Patients. *Ann Surg*. 2015;262(2):321-30. doi: 10.1097/sla.0000000000000973.
 10. Fukada M, Matsuhashi N, Takahashi T, Imai H, Tanaka Y, Yamaguchi K, et al. Risk and early predictive factors of anastomotic leakage in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. *World J Surg Onc*. 2019;17:178. doi: 10.1186/s12957-019-1716-3.
 11. Gong J-P, Yang L, Huang X-E, Sun B-C, Zhou J-N, Yu D-S, et al. Outcomes based on risk assessment of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(2):707-12. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.2.707.
 12. Hayden DM, Pinzon MCM, Francescatti AB, Saclarides TJ. Patient factors may predict anastomotic complications after rectal cancer surgery: Anastomotic complications in rectal cancer. *Ann Med Surg*. 2015;4(1):11-6. doi: 10.1016/j.amsu.2014.12.002.
 13. Iancu C, Mocan LC, Todea-Iancu D, Mocan T, Acalovschi I, Ionescu D, et al. Host-related predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer. *J Gastroint Liver Dis*. 2008;17(3):299-303.
 14. Jung SH, Yu CS, Choi PW, Kim DD, Park IJ, Kim HC, et al. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(6):902-8. doi: 10.1007/s10350-008-9272-x.
 15. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Pigazzi A, Carmichael J, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg*. 2013;148(1):65-71. doi: 10.1001/2013.jamasurg.2.
 16. Kato H, Munakata S, Sakamoto K, Sugimoto K, Yamamoto R, Ueda S, et al. Impact of left colonic artery preservation on anastomotic leakage in laparoscopic sigmoid resection and anterior resection for sigmoid and rectosigmoid colon cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2019;50:723-7. doi: 10.1007/s12029-018-0126-z.
 17. Kawada K, Hasegawa S, Hida K, Hirai K, Okoshi K, Nomura A, et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with DST anastomosis. *Surg Endosc*. 2014;28:2988-95. doi: 10.1007/s00464-014-3564-0.
 18. Kim JS, Cho SY, Min BS, Kim NK. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic intracorporeal colorectal anastomosis with a double stapling technique. *J Am Coll Surg*. 2009;209(6):694-701. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.021.
 19. Krarup P-M, Jorgensen LN, Andreasen AH, Harling H. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis*. 2012;14(10):e661-7. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03079.x.
 20. Kruschewski M, Rieger H, Pohlen U, Hotz HG, Buhr HJ. Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:919-27. doi: 10.1007/s00384-006-0260-0.
 21. Kryzauskas M, Bausys A, Degutyte AE, Abeciunas V, Poskus E, Bausys R, et al. Risk factors for anastomotic leakage and its impact on long-term survival in left-sided colorectal cancer surgery. *World J Surg Oncol*. 2020;18:205. doi: 10.1186/s12957-020-01968-8.
 22. Kumar A, Daga R, Vijayaragavan P, Prakash A, Singh RK, Behari A, et al. Anterior resection for rectal carcinoma - risk factors for anastomotic leaks and strictures. *World J Gastroenterol*. 2011;17(11):1475-9. doi: 10.3748/wjg.v17.i11.1475.
 23. Kwak HD, Kim S-H, Kang DW, Baek S-J, Kwak JM, Kim

- J. Risk factors and oncologic outcomes of anastomosis leakage after laparoscopic right colectomy. *Surg Laparosc Endosc PercutanTech.* 2017;27(6):440-4. doi: 10.1097/sle.0000000000000471.
24. Lai R, Lu Y, Li Q, Guo J, Chen G, Zeng W. Risk factors for anastomotic leakage following anterior resection for colorectal cancer: the effect of epidural analgesia on occurrence. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28:485-92. doi: 10.1007/s00384-012-1585-5.
 25. Lee BC, Lim S-B, Lee JL, Kim CW, Yoon YS, Yu IJS, et al. Defunctioning protective stoma can reduce the rate of anastomotic leakage after low anterior resection in rectal cancer patients. *Ann Coloproctol.* 2020;36(3):192-7. doi: 10.3393/ac.2019.11.19.1.
 26. Lee SY, Jung MR, Kim CH, Kim YJ, Kim HR. Nutritional risk screening score is an independent predictive factor of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72:489-95. doi: 10.1038/s41430-018-0112-3.
 27. Lee W-S, Yun SH, Roh Y-N, Yun H-R, Lee WY, Cho YB, et al. Risk factors and clinical outcome for anastomotic leakage after total mesorectal excision for rectal cancer. *World J Surg.* 2008;32:1124-9. doi: 10.1007/s00268-007-9451-2.
 28. Liu L, Wang T, Zhang G, Dai R, Liang H, Tang L. Risk factors for early complications after laparoscopic total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer: A single center experience. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(1):350-4. doi: 10.4103/0973-1482.139273.
 29. Maeda K, Nagahara H, Shibutani M, Ohtani H, Sakurai K, Toyokawa T, et al. Efficacy of intracorporeal reinforcing sutures for anastomotic leakage after laparoscopic surgery for rectal cancer. *Surg Endosc.* 2015;29:3535-42. doi: 10.1007/s00464-015-4104-2.
 30. Anass MM, Omar HE, Amine S, Mouna EA, Farid S, Mohamed R, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal adenocarcinoma. *Tunis Med.* 2014;92(7):493-6.
 31. Martel G, Al-Suhaibani Y, Moloo H, Hagggar F, Friedlich M, Mamazza J, et al. Neoadjuvant therapy and anastomotic leak after tumor-specific mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(8):1195-201. doi: 10.1007/s10350-008-9368-3.
 32. Nickelsen TN, Jørgensen T, Kronborg O. Lifestyle and 30-day complications to surgery for colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2005;44(3):218-23. doi: 10.1080/02841860510029707.
 33. Peeters KCMJ, Tollenaar RAEM, Marijnen CAM, Kranenburg EK, Steup WH, Wiggers T, et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg.* 2005;92(2):211-6. doi: 10.1002/bjs.4806.
 34. Piecuch J, Wiewióra M, Szrot M, Jopek J, Krzak A, Haza S, et al. Influence of obesity on anastomotic leakage after anterior rectal resection performed due to cancer. *Pol J Surg.* 2015;87(3):124-8. doi: 10.1515/pjs-2015-0031.
 35. Rudinskaite G, Tamelis A, Saladzinskas Z, Pavalkis D. Risk factors for clinical anastomotic leakage following the resection of sigmoid and rectal cancer. *Medicina (Kaunas).* 2005;41(9):741-6.
 36. Shen Z, An Y, Shi Y, Yin M, Xie Q, Gao Z, et al. The Aortic Calcification Index is a risk factor associated with anastomotic leakage after anterior resection of rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2019;21(12):1397-404. doi: 10.1111/codi.14795.
 37. Suzuki N, Yoshida S, Tomochika S, Nakagami Y, Shindo Y, Tokumitsu Y, et al. Determining the protective characteristics and risk factors for the development of anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer. *Surg Today.* 2021;51:713-20. doi: 10.1007/s00595-020-02133-0.
 38. Tian Y, Xu B, Yu G, Li Y, Liu H. Comorbidity and the risk of anastomotic leak in Chinese patients with colorectal cancer undergoing colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32:947-53. doi: 10.1007/s00384-017-2798-4.
 39. Vermeer TA, Orsini RG, Daams F, Nieuwenhuijzen GAP, Rutten HJT. Anastomotic leakage and presacral abscess formation after locally advanced rectal cancer surgery: Incidence, risk factors and treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(11):1502-9. doi: 10.1016/j.ejso.2014.03.019.
 40. Wang Z-J, Liu Q. A retrospective study of risk factors for symptomatic anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection of the rectal cancer

- without a diverting stoma. *Gastroenterol Res Pract.* 2020;2020:4863542. doi: 10.1155/2020/4863542.
41. Xu H, Kong F. Malnutrition-related factors increased the risk of anastomotic leak for rectal cancer patients undergoing surgery. *Biomed Res Int.* 2020;2020:5059670. doi: 10.1155/2020/5059670.
 42. Yang L, Huang X-E, Zhou J-N. Risk assessment on anastomotic leakage after rectal cancer surgery: an analysis of 753 patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(7):4447-53. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.7.4447.
 43. Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Yamaguchi T, Fujita S, Moriya Y. Risk factors for anastomotic leakage following intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2010;14:104. doi: 10.1007/s11605-009-1067-4.
 44. Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, et al. Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer. *Am J Surg.* 2011;202(3): 259-64. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.11.014.
 45. Bisgård AS, Noack MW, Klein M, Rosenberg J, Gögenur I. Perioperative statin therapy is not associated with reduced risk of anastomotic leakage after colorectal resection. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(8):980-6. doi: 10.1097/dcr.0b013e318298252f.
 46. Ciorogar G, Bartos A, Bartos D, Vesa SC, Pop M, Herdean A, et al. Rectal cancer: factors predicting short outcomes after radical anterior resection. *Ann Ital Chir.* 2017;88:505-13.
 47. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis.* 2005;7(1):51-7. doi: 10.1111/j.1463-1318.2004.00700.x.
 48. Gustafsson P, Jestin P, Gunnarsson U, Lindfors U. Higher frequency of anastomotic leakage with stapled compared to hand-sewn ileocolic anastomosis in a large population-based study. *World J Surg.* 2015;39:1834-9. doi: 10.1007/s00268-015-2996-6.
 49. Hu X, Cheng Y. A clinical parameters-based model predicts anastomotic leakage after a laparoscopic total mesorectal excision. A large study with data from China. *Medicine.* 2015;94(26):e1003. doi: 10.1097/MD.0000000000001003.
 50. Ionescu D, Tibrea C, Puia C. Pre-operative hypoalbuminemia in colorectal cancer patients undergoing elective surgery - a major risk factor for postoperative outcome. *Chirurgia (Bucur).* 2013;108(6):822-8.
 51. Jannasch O, Klinge T, Otto R, Chiapponi C, Udelnow A, Lippert H, et al. Risk factors, short and long term outcome of anastomotic leaks in rectal cancer. *Oncotarget.* 2015;6:36884-93. doi: 10.18632/oncotarget.5170.
 52. Liu X-H, Wu X-R, Zhou C, Zheng X-B, Ke J, Liu H-S, et al. Conversion is a risk factor for postoperative anastomotic leak in rectal cancer patients - A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2018;53:298-303. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.01.024.
 53. Matsuda M, Tsuruta M, Hasegawa H, Okabayashi K, Kondo T, Shimada T, et al. Transanal drainage tube placement to prevent anastomotic leakage following colorectal cancer surgery with double stapling reconstruction. *Surg Today.* 2016;46:613-20. doi: 10.1007/s00595-015-1230-3.
 54. Nisar PJ, Lavery IC, Kiran RP. Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1750-7. doi: 10.1007/s11605-012-1936-0.
 55. Nordholm-Carstensen A, Schnack Rasmussen M, Krarup P-M. Increased leak rates following stapled versus handsewn ileocolic anastomosis in patients with right-sided colon cancer: a nationwide cohort study. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(5):542-8. doi: 10.1097/dcr.0000000000001289.
 56. Park JS, Huh JW, Park YA, Cho YB, Yun SH, Kim HC, et al. Risk factors of anastomotic leakage and long-term survival after colorectal surgery. *Medicine.* 2016;95(8):e2890. doi: 10.1097/md.0000000000002890.
 57. Reilly F, Burke JP, Appelmans E, Manzoor T, Deasy J, McNamara DA. Incidence, risks and outcome of radiological leak following early contrast enema after anterior resection. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29:453-8. doi: 10.1007/s00384-013-1820-8.

58. 2015 European Society of Coloproctology Collaborating Group. Predictors for anastomotic leak, postoperative complications, and mortality after right colectomy for cancer: results from an international snapshot audit. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(5):606-18. doi: 10.1097/dcr.0000000000001590.
59. Tanaka K, Okuda J, Yamamoto S, Ito M, Sakamoto K, Kokuba Y, et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery with the double stapling technique for stage 0/I rectal carcinoma: a subgroup analysis of a multicenter, single-arm phase II trial. *Surg Today*. 2017;47:1215-22. doi: 10.1007/s00595-017-1496-8.
60. Voron T, Bruzzi M, Ragot E, Zinzindohoue F, Chevallier J-M, Douard R, et al. Anastomotic location predicts anastomotic leakage after elective colonic resection for cancer. *J Gastrointest Surg*. 2019;23:339-47. doi: 10.1007/s11605-018-3891-x.
61. Warschkow R, Steffen T, Thierbach J, Bruckner T, Lange J, Tarantino I, et al. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer resection and reconstruction with colectostomy. A retrospective study with bootstrap analysis. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:2772. doi: 10.1245/s10434-011-1696-1.
62. Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Moriya Y, Yamamoto S, et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery for rectal cancer using a stapling technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012;22(3):239-43. doi: 10.1097/sle.0b013e31824fbb56.
63. Altin O, Alkan M. Risk factors associated with anastomotic leakage in patients operated due to colorectal tumour. *Med Glas (Zenica)*. 2019;16(2):277-83. doi: 10.17392/1013-19.
64. Asteria CR, Gagliardi G, Pucciarelli S, Romano G, Infantino A, La Torre F, et al. Anastomotic leaks after anterior resection for mid and low rectal cancer: survey of the Italian Society of Colorectal Surgery. *Tech Coloproctol*. 2008;12:103-10. doi: 10.1007/s10151-008-0407-9.
65. Jestin P, Pählman L, Gunnarsson U. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a case-control study. *Colorectal Dis*. 2008;10(7):715-21. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01466.x.
66. Nishigori H, Ito M, Nishizawa Y, Nishizawa Y, Kobayashi A, Sugito M, et al. Effectiveness of a transanal tube for the prevention of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *World J Surg*. 2014;38:1843-51. doi: 10.1007/s00268-013-2428-4.
67. Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B, Gramont A, Glynne-Jones R, Haller D, et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann Oncol*. 2015;26(3):463-76. doi: 10.1093/annonc/mdu253.
68. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg*. 2015;102(5):462-79. doi: 10.1002/bjs.9697.
69. Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Carlo V, et al. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(1):76-82. doi: 10.1007/bf02237248.
70. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(5):653-60. doi: 10.1007/s10350-004-6627-9.
71. Rojas-Machado SA, Romero-Simó M, Arro0yo A, Rojas-Machado A, López J, Calpena R. Prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery based on a new prognostic index PROCOLE (prognostic colorectal leakage) developed from the meta-analysis of observational studies of risk factors. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31:197-210. doi: 10.1007/s00384-015-2422-4.
72. Ziegler MA, Catto JA, Riggs TW, Gates ER, Grodsky MD, Wasvary HJ. Risk factors for anastomotic leak and mortality in diabetic patients undergoing colectomy: Analysis from a statewide surgical quality collaborative. *Arch Surg*. 2012;147(7):600-5. doi: 10.1001/archsurg.2012.77.
73. Fawcett A, Shembekar M, Church JS, Vashisht R, Springall RG, Nott DM. Smoking, hypertension, and colonic anastomotic healing; a combined clinical and histopathological study. *Gut*. 1996;38(5):714-8. doi: 10.1136/gut.38.5.714.

74. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegard J, Sjødahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis.* 2004;6(6):462-9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2004.00657.x.
75. Park JS, Choi GS, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision. *Ann Surg.* 2013;257(4):665-71. doi: 10.1097/sla.0b013e31827b8ed9.

Recebido em: 05/05/2022

Aceito para publicação em: 14/07/2022

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Vinícius Evangelista Dias

E-mail: viniciusdiasevangelista@gmail.com

