

**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS
À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

SANDRO HENRIQUE DE PAIVA LEITE

**FATORES PROGNÓSTICOS RELACIONADOS À NECESSIDADE DE
REINTERVENÇÃO APÓS TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DA DOENÇA OBSTRUTIVA
DAS GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES**

Belo Horizonte

2022

SANDRO HENRIQUE DE PAIVA LEITE

**“FATORES PROGNÓSTICOS RELACIONADOS À NECESSIDADE DE
REINTERVENÇÃO APÓS TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DA DOENÇA OBSTRUTIVA
DAS GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES ”.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo
Magaldi Ribeiro de
Oliveira

Co-orientador: Prof. Dr. Randall P.
Morton

Co-orientador: Prof. Zahoor Ahmad

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Cicatrização

Belo Horizonte

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - FACULDADE DE MEDICINA

Reitora

Profa. Dra. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-reitor

Prof. Dr. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-reitor de pós-graduação

Prof. Dr. Fábio Alves da Silva Junior

Pró-reitor de pesquisa

Prof. Dr. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Dr. Humberto José Alves

Chefe do Centro de Pós-graduação

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Chefe do Departamento de Cirurgia

Prof. Dr. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Prof. Dr. Flávio Barbosa Nunes

Chefe do Programa de Pós-graduação em Ciências

Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Profa. Dra. Vivian Resende

Membros do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências

Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Prof.^a Dra. Vivian Resende (Coordenadora)

Prof. Dr. Túlio Pinho Navarro (Subcoordenador)

Prof. Dr. Sebastião Cronemberger Sobrinho

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Marco Antônio Percope

L533f Leite, Sandro Henrique de Paiva.
Fatores prognósticos relacionados à necessidade de reintervenção após Tratamento Endoscópico da Doença Obstrutiva das Glândulas Salivares Maiores [manuscrito]. / Sandro Henrique de Paiva Leite. - - Belo Horizonte: 2022.
98f.:il.
Orientador (a): Marcelo Magaldi Ribeiro de Oliveira.
Coorientador (a): Randall P. Morton; Zahoor Ahmad.
Área de concentração: Cicatrização.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Glândulas Salivares. 2. Endoscopia. 3. Prognóstico. 4. Recidiva. 5. Dissertação Acadêmica. I. Oliveira, Marcelo Magaldi Ribeiro de. II. Morton, Randall P.. III. Ahmad, Zahoor. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WI 230

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

FATORES PROGNÓSTICOS RELACIONADOS À NECESSIDADE DE REINTERVENÇÃO APÓS TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DA DOENÇA OBSTRUTIVA DAS GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES

SANDRO HENRIQUE DE PAIVA LEITE

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia **sete de fevereiro de dois mil e vinte e dois**, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

BERNARDO ALMEIDA CAMPOS

UFMG

JOÃO MARCOS ARANTES SOARES

UFSJ

ANDRESSA VINHA ZANUNCIO

UFSJ

LUCIANA MENEZES NOGUEIRA MARTINS

UFSJ

MARCELO MAGALDI RIBEIRO DE OLIVEIRA - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 07 de fevereiro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Joao Marcos Arantes Soares, Usuário Externo**, em 07/02/2022, às 17:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Menezes Nogueira Martins, Usuário Externo**, em 07/02/2022, às 17:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bernardo Almeida Campos, Professor do Magistério Superior**, em 07/02/2022, às 19:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andressa Vinha Zanuncio, Usuário Externo**, em 09/02/2022, às 08:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Magaldi Ribeiro de Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 10/02/2022, às 00:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1234380** e o código CRC **5929ABA1**.

A Carolina, e aos meus filhos Pedro e Rafael, pelo apoio incondicional, e por me acompanharem nessa aventura em “terras distantes” que mudou nossas vidas.

“...A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê...”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

As glândulas salivares maiores, onde estão incluídas as glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais, são estruturas anexas ao sistema digestivo humano, e cuja principal função é secretar saliva. A obstrução ao fluxo das glândulas salivares maiores se manifesta como uma reação inflamatória aguda (Sialadenite obstrutiva), caracterizada principalmente por edema glandular e dor após estímulo gustativo, e é causada principalmente por cálculos salivares ou estenose ductal. A endoscopia das glândulas salivares (ou sialoendoscopia) consiste na introdução de um micro endoscópio e microinstrumentos nos ductos salivares com o objetivo de desobstruí-los, contudo, a literatura mostra uma média de recorrência dos sintomas ou necessidade de reintervenção em até cerca de 20% dos casos operados. As análises aqui apresentadas objetivaram determinar os fatores prognósticos relacionados a essas recorrências e reintervenções. Os estudos foram conduzidos na Universidade Federal de Minas Gerais e no Departamento de Otorrinolaringologia-Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Centro de Terapia Minimamente Invasiva das Glândulas Salivares da Nova Zelândia, o “Manukau Surgical Center” (MSC) e “Middlemore Hospital”, em Auckland. Todas as variáveis incluídas nesta pesquisa foram coletadas prospectivamente, de 2010 a 2020, a partir do momento em que cada paciente se submeteu à sua primeira avaliação médica no serviço. Os resultados mostraram que quanto maior o “impacto na qualidade de vida” do paciente com sialadenite devido a cálculos salivares, maior a chance de um reintervenção após um tratamento endoscópico. Em pacientes com sialolitíase, a localização Perihilar ou intraglandular dos sialolitos foi uma variável significativa em prever o insucesso do procedimento inicial, bem como a necessidade de um procedimento de revisão. Aproximadamente

metade (46,7%) das sialoendoscopias com insucesso na remoção de sialólitos não exigiu um procedimento adicional no pós-operatório, devido à remissão dos sintomas, indicando que uma abordagem conservadora pode ser uma opção nestas situações. Houve uma redução de 93% na chance de um procedimento de revisão para os pacientes que receberam corticosteroides orais por 30 dias após uma sialoendoscopia para o tratamento de sialadenite obstrutiva devido a estenoses ductais, sendo sua prescrição indicada para a melhoria dos resultados nessa situação. Nos estudos aqui apresentados, constatamos que variáveis relacionadas ao paciente, à patologia, e ao tratamento mostraram significativa associação como fatores prognósticos relacionados a reintervenções após um procedimento endoscópico das glândulas salivares.

Palavras-Chaves: glândula salivar; endoscopia; prognóstico; resultado; recorrência.

ABSTRACT

The major salivary glands, including the parotid, submandibular and sublingual glands, are organs attached to the human digestive system which main function is to produce saliva. Obstruction to the salivary flow manifests as an acute inflammatory reaction (obstructive sialadenitis), characterized mainly by glandular edema and pain after taste stimulation, and it is caused mainly by salivary calculi or ductal stenoses. Salivary gland endoscopy (or sialendoscopy) consists of the introduction of a micro-endoscope and micro-instruments in the salivary ducts in order to improve the salivary flow, however, the literature shows an average recurrence of symptoms or need for reintervention in up to 20% of the operated cases. The research presented here aimed to analyze the prognostic factors related to recurrences and need for a reintervention after sialendoscopy. The studies were performed at the “Universidade Federal de Minas Gerais” and at the Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery of the Minimally Invasive Therapy Center for Salivary Glands of New Zealand, the “Manukau Surgical Center” and “Middlemore Hospital”, in Auckland. All variables included in this research were prospectively collected, from 2010 to 2020, from the moment each patient attended their first medical assessment at the department. The results showed that the greater the “quality of life impact” of the patient with sialadenitis due to salivary calculi, the greater the chance of a reintervention after an endoscopic treatment. In patients with sialolithiasis, the perihilar or intraglandular location of the sialoliths was a significant variable in predicting the failure of the initial procedure, as well as the need for a further revision procedure. Almost half (46.7%) of the unsuccessful sialendoscopies to remove sialoliths did not require an additional postoperative procedure, due to

symptom remission, indicating that a conservative approach may be an option in these situations. There was a 93% reduction in the likelihood for a revision procedure in patients who received oral corticosteroids for 30 days after a sialendoscopy for obstructive sialadenitis due to ductal stenosis, and its prescription is indicated to improve the results in this situation. In the studies presented here, we found that variables related to the patient, pathology, and treatment showed a significant association as prognostic factors related to reinterventions after an endoscopic procedure of the salivary glands.

Keywords: salivary gland, endoscopy, prognosis, outcome, recurrence.

LISTA DE SIGLAS

ASA	Sociedade Americana de Anestesiologia (<i>“American Society of Anesthesiology”</i>)
COSS	Questionário de Sintomas em Sialadenite Obstrutiva Crônica (<i>“Chronic Obstructive Sialadenitis Symptoms”</i>)
CMDHB	Counties Manukau District Health Board
DOGS	Doença obstrutiva das glândulas salivares
DP	Desvio padrão
MSC	Manukau Surgery Center
MSSS	Manukau Salivary Symptoms Score
OR	Odds ratio
PROMs	Medidas de resultados relatados pelo paciente (<i>“patient-reported outcome measures”</i>).

LISTA DE FIGURAS:

Figura 1: Glândula Parótida Esquerda	18
Figura 2: Glândulas submandibular e sublingual à direita.....	19
Figura 3: Instrumental utilizado na Sialoendoscopia	23
Figura 4: Instrumental utilizado na Sialoendoscopia	24
Figura 5: Visão endoscópica de um sialolito	25
Figura 6: Estenose ductal.....	25
Figura 7: Ducto salivar após a dilatação da estenose mostrada na figura 6.....	26
Figura 8: Protocolo de abordagem primária para doença obstrutiva da glândula salivar	27
Figura 9: Estenoses ductais segundo a classificação de Marchal	32
Figura 10: Dilatação da papila submandibular esquerda	36
Figura 11: Sialoendoscópio no sistema ductal parotídeo esquerdo.....	36
Figura 12: Remoção de sialolito submandibular com micro cesta após papilotomia.	37
Figura 13: Localização do sialolito no sistema ductal salivar	43
Figura 14: Tempo para recorrência dos sintomas após procedimento malsucedido.	47
Figura 15: Distribuição para estenose ductal (S) e dilatação do ducto (D)	49

LISTA DE TABELAS:

Tabela 1: Classificação endoscópica de Marchal	32
Tabela 2: Variáveis coletadas prospectivamente durante os estudos	33
Tabela 3: Associação entre as respostas ao questionário MSSS e a variável “reintervenção”	40
Tabela 4: Associação entre variáveis relacionadas ao paciente e a variável “reintervenção”	41
Tabela 5: Características do sialolito X sucesso do procedimento	44
Tabela 6: Localização inicial do cálculo em pacientes com insucesso na remoção do sialolito x reintervenção.	46
Tabela 7: Associação entre a variáveis estudadas e a necessidade de reintervenção endoscópica.....	49
Tabela 8: Associação entre o uso de corticosteroides orais e a necessidade de reintervenção endoscópica.....	51
Tabela 9: Análise multivariável utilizando-se o teste "false discovery rate" (FDR) ..	51
Tabela 10: Análise multivariável (FDR) quanto à prescrição de corticosteroides orais.....	52

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice 1: Aprovação do comitê de ética em pesquisa do Counties Manukau District Health Board.....	71
Apêndice 2: “Manukau Salivary Symptoms Score”. (Publicado na Revista “Otolaryngology – Head and Neck Surgery” da Academia Americana de Otorrinolaringologia, 2021).	77
Apêndice 3: Artigo já submetido para publicação na Revista "European Archives of Oto-Rhino-Laryngology".	78
Apêndice 4: Artigo publicado na Revista "The Laryngoscope", 2021.	79
Apêndice 5: Artigo publicado na revista "The Laryngoscope" 2020.....	84
Apêndice 6: Revisão sistemática publicada na Revista "Annals of Otology, Rhinology & Laryngology". 2021	91

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Breve Revisão da Anatomia	17
1.2	Sialadenites obstrutivas	20
1.3	Sialoendoscopia	21
1.3.1	Resultados e Recorrências após Sialoendoscopias	27
2	OBJETIVOS	29
2.1	Objetivos Secundários	29
3	MÉTODOS	30
3.1	Coleta e análise dos dados	31
3.2	Técnica operatória	35
3.3	Organização dos resultados a serem apresentados	38
4	RESULTADOS	39
4.1	Resultados relacionados ao paciente	39
4.2	Resultados relacionados à patologia	42
4.3	Resultados relacionados ao tratamento	48
5	DISCUSSÃO	53
5.1	Discussão dos resultados relacionados ao paciente:	54
5.2	Discussão dos resultados relacionados à patologia:	55
5.3	Discussão dos resultados relacionados ao tratamento:	58
6	CONCLUSÕES:	65
	REFERÊNCIAS	66
	APÊNDICES	71

1 INTRODUÇÃO

A linha de pesquisa aqui apresentada foi conduzida em conjunto na Universidade Federal de Minas Gerais e no Departamento de Otorrinolaringologia-Cirurgia de Cabeça e Pescoço do único centro público de terapia minimamente invasiva das glândulas salivares na Nova Zelândia, o “Manukau Surgical Center” (MSC) e “Middlemore Hospital” em Auckland. Todos os pacientes usuários do sistema público de saúde Neozelandês, com indicação para tratamento endoscópico das glândulas salivares, são referenciados para este complexo hospitalar.

O desenvolvimento da linha de pesquisa apresentada neste manuscrito iniciou-se em 2010, tendo esse autor assumido a coordenação do grupo de pesquisas em glândulas salivares em 2016. Este grupo é composto por cirurgiões, estudantes de medicina e médicos residentes da Nova Zelândia, onde são discutidos, desenvolvidos e executados diversos projetos relacionados às glândulas salivares.

A cirurgia minimamente invasiva das glândulas salivares é um conceito relativamente recente na literatura, desta forma, o conhecimento nesta área ainda está em constante desenvolvimento. Os resultados do tratamento endoscópico (sialoendoscopia) na doença obstrutiva (não neoplásica) das glândulas salivares (DOGS) são considerados excelentes, com preservação da função da glândula salivar na maioria dos casos (1).

A sialoendoscopia hoje é considerada uma “mudança de paradigma” no tratamento da DOGS (2). Contudo, a proporção de pacientes que apresentam recorrência dos sintomas após a sialoendoscopia, e necessitam de uma reintervenção, ainda é considerada alta, chegando a 24% (1). Poucos são os estudos sobre as causas destas recorrências e como reduzir sua incidência (3, 4).

Consideramos relevante a linha de pesquisa aqui apresentada, já que é direcionada às recorrências e fatores relacionados à necessidade de reintervenção endoscópica após o primeiro procedimento minimamente invasivo para tratamento da DOGS. Os resultados serão apresentados em três diferentes grupos. O primeiro se refere às variáveis relacionadas ao paciente, o segundo às variáveis relacionadas à patologia em si, e o último, às variáveis relacionadas ao tratamento.

1.1 Breve Revisão da Anatomia

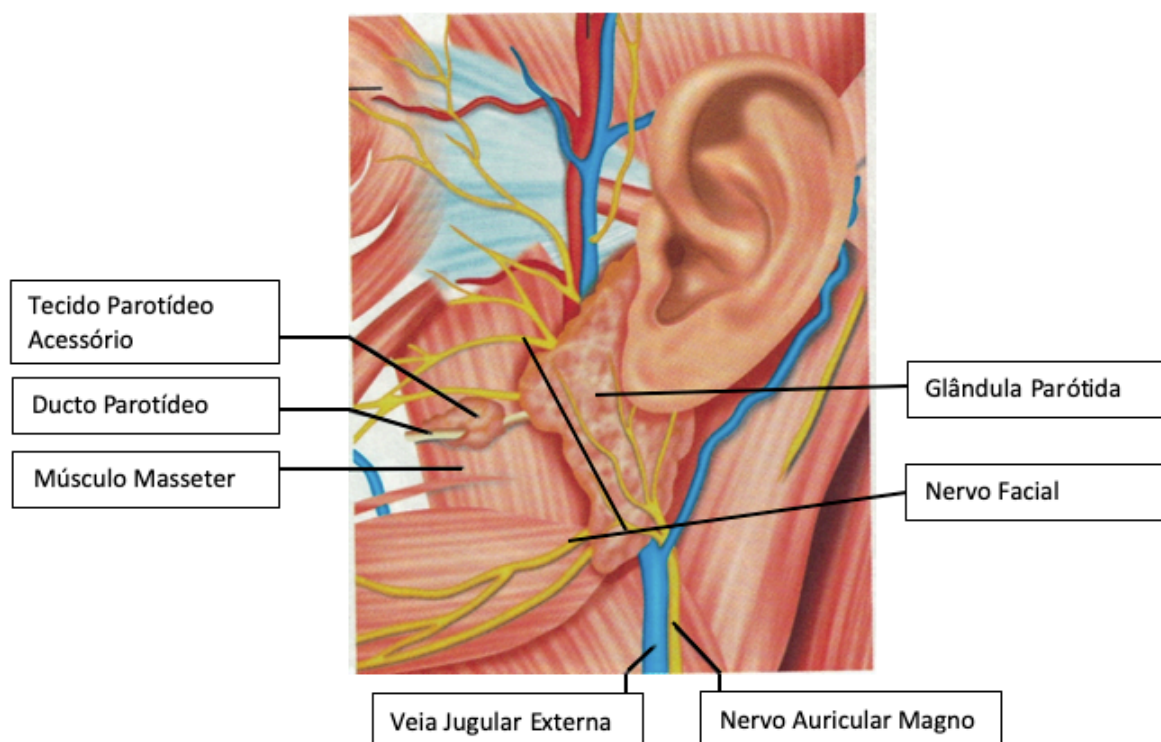
As glândulas salivares são estruturas anexas ao sistema digestivo humano e são classificadas como glândulas exócrinas. O desenvolvimento das glândulas salivares inicia entre a sexta à oitava semana embrionária, quando as bolsas ectodérmicas orais se estendem para o mesoderma adjacente e servem como local de origem para o seu crescimento (5).

O sistema de glândulas salivares humano pode ser dividido em dois grupos exócrinos distintos: As glândulas salivares maiores, onde estão incluídas as glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais, e o segundo grupo, composto por centenas de pequenas glândulas salivares menores que revestem a mucosa do trato aero digestivo superior(5, 6).

A principal função das glândulas salivares é secretar saliva, que desempenha um papel significativo na lubrificação, digestão, imunidade e na manutenção da homeostase do corpo humano. Em média, as glândulas salivares produzem diariamente cerca de 500ml de saliva a cada dia. O fluxo salivar total em repouso é de cerca de 0,3 ml/min, mas este sobe para 2,0 ml/min com o estímulo salivar. Em repouso, a glândula parótida produz aproximadamente 20% do fluxo total de saliva, a glândula submandibular 65%, e as glândulas sublinguais e menores 15%(7). As glândulas parótidas representam as maiores glândulas salivares deste sistema, medindo aproximadamente 5,8 x 3,4cm, e com um peso médio de 14,3g (2). Tais glândulas se localizam no compartimento parotídeo, que é delimitado superiormente pelo arco zigomático, cartilagem do Tragus e osso mastoide (posteriormente), e (limite inferior). Uma linha diagonal ligando o processo zigomático do osso maxilar ao ângulo da mandíbula delimita o limite anterior desse compartimento(2).

O parênquima da glândula parótida é atravessado por importantes estruturas, tais como nervo facial, nervo auriculotemporal, veia retromandibular e a artéria carótida externa(8). Esta glândula produz uma saliva predominantemente serosa, que é drenada para a cavidade oral através do ducto parotídeo (ou ducto de Stensen). Os ramos tributários ductais intraparenquimatosos (ou terciários) se confluem gerando ramos secundários (ou hilares), que então se confluem novamente gerando o ducto principal. A saída do ducto parotídeo principal (ou papila) se localiza na mucosa jugal próximo ao segundo dente molar superior de cada lado(9) (Figura 1).

Figura 1 – Glândula Parótida Esquerda

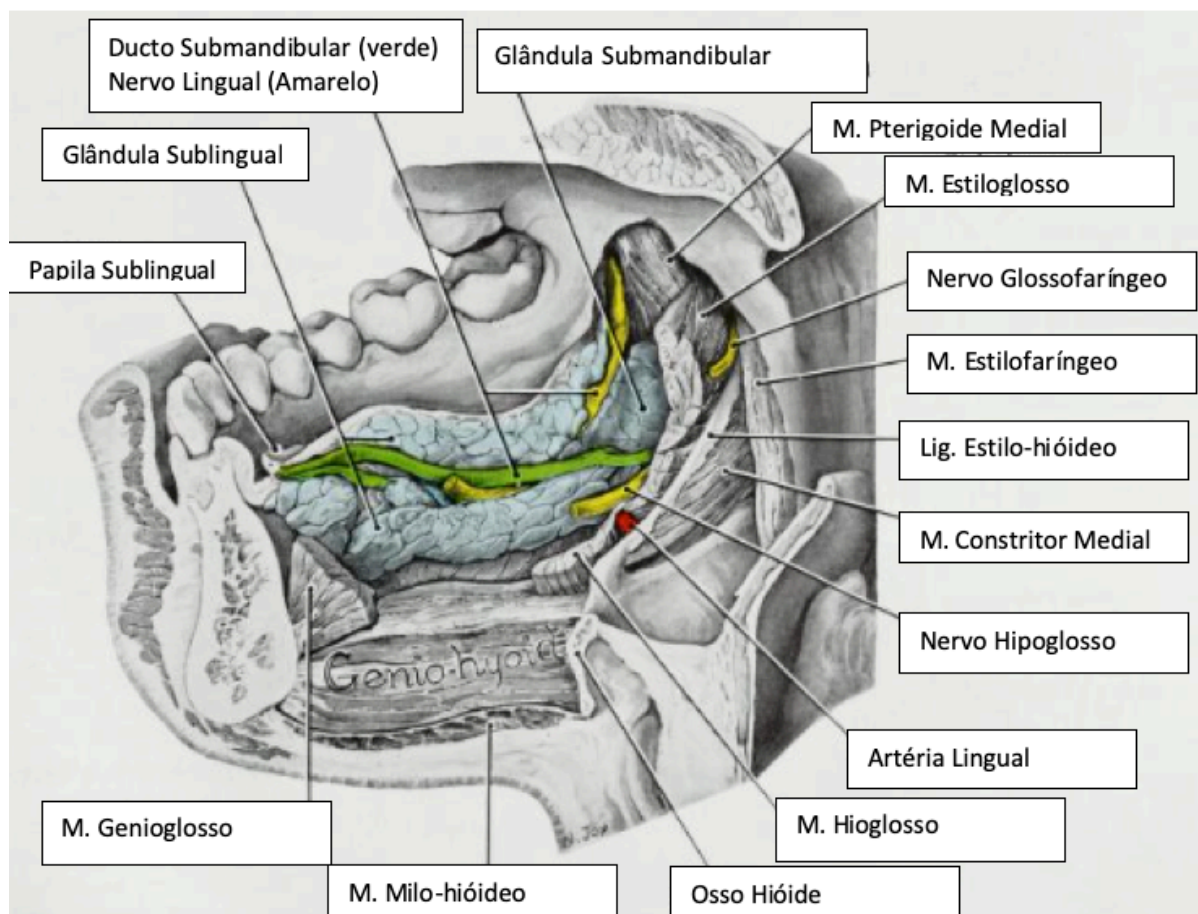


Fonte: Adaptado de Morton (9) para a língua portuguesa.
Reproduzido com a autorização do autor.

A glândula submandibular produz uma saliva do tipo mista (serosa-mucosa) e é composta por dois lóbulos contínuos entre si ao redor da borda posterior do músculo milo-hióideo. O lobo superficial (maior) é situado dentro do triângulo digástrico no pescoço, que é delimitado pelos dois ventres do músculo digástrico e a borda inferior do ramo da mandíbula. Seu parênquima então contorna posteriormente o músculo milo-hióideo e origina um lobo profundo (menor) na região posterior assoalho da boca(7, 9).

O ducto submandibular (ou de Wharton) é formado pela confluência de numerosos ductos tributários intraglandulares formando o ducto principal. Este ducto emerge da face medial do lobo superficial próximo à face posterior do músculo milo-hióideo, segue em direção ao lobo profundo e então ao assoalho da cavidade oral, onde se exterioriza na papila submandibular ao lado do frênulo lingual. No seu trajeto para a cavidade oral, o ducto submandibular cruza o nervo lingual e a glândula sublingual(9) (Figura 2).

Figura 2 – Glândulas submandibular e sublingual à direita.



Fonte: Adaptado de Grant(10) para a língua portuguesa.
Obra de domínio público (11)

As glândulas sublinguais são as menores do grupo das glândulas salivares maiores. Pesam em torno de 2–4 g e produzem saliva predominantemente mucosa. Se localizam no assoalho anterior da boca superiormente ao músculo milo-hióideo, medialmente aos ramos da mandíbula e lateralmente ao frênulo lingual. Não possuem um ducto principal, mas vários pequenos ductos (de Rivinus) na porção superior da glândula que secretam diretamente no assoalho da boca. Algumas glândulas possuem ductos (de Bartolin) que se comunicam ao ducto submandibular (5).

Cerca de 600 a 1000 glândulas salivares menores, com um tamanho variando de 1 a 5 mm, também se distribuem na cavidade oral e orofaringe, principalmente nos lábios, língua, mucosa bucal e palato, mas também podem ser encontradas ao longo das amígdalas, supraglote e seios da face. Cada glândula tem um único ducto que secreta a saliva diretamente na cavidade oral, e esta pode ser tanto serosa, mucosa ou mista (5).

1.2 Sialadenites obstrutivas.

A obstrução ao fluxo das principais glândulas salivares (parótida, submandibular e sublingual) se manifesta como uma reação inflamatória aguda, persistente ou recorrente, caracterizada principalmente por edema glandular e dor, que ocorre especialmente após estimulação gustativa. Outros sintomas menos frequentes, como xerostomia, dificuldade para alimentar e falar, e saliva espessa também podem ocorrer (12, 13). A sialolitíase é a principal causa de doença obstrutiva da glândula salivar (DOGS) unilateral.

Um estudo de dissecação anatômica publicado por Rauch *et al* mostrou que a sialolitíase afeta 1% das glândulas salivares (14), enquanto a prevalência de pacientes sintomáticos é menos frequente (de 1/5.000 a 1/30.000)(5). A patogênese exata das sialadenites obstrutivas não é totalmente compreendida, mas acredita-se que o evento fisiopatológico primário seja devido à reação inflamatória decorrente da estagnação salivar obstrutiva. O fluxo salivar insuficiente, reduzido pela obstrução ductal, pode levar à infecção ascendente no ducto salivar através da cavidade oral e potencialmente poderá progredir para infecção bacteriana aguda ou infecções oportunistas frequentes. A inflamação recorrente pode levar à formação de sialoectasia, destruição acinar, fibrose e infiltração de células inflamatórias crônicas, reduzindo ainda mais o fluxo salivar e causando recorrência ou persistência dos sintomas (15).

A sialadenite obstrutiva está associada a cálculos salivares (em 50-60% dos casos), estenoses ductais (idiopática, congênita, inflamatória, pós-traumática ou pós-irradiação (16), tampões de mucoproteína, membranas ductais, corpos estranhos ou mesmo variações anatômicas nos ductos salivares (17, 18). A sialolitíase e a estenose são responsáveis por aproximadamente 90% de todas as doenças obstrutivas das glândulas salivares (19, 20).

A obstrução devido à sialolitíase é mais comum na glândula submandibular (80-90% dos casos), seguida pelas glândulas parótidas (5-10%) e sublinguais (menos de 1%) (2). Por outro lado, a obstrução devido à estenose é mais comum na glândula parótida, (aproximadamente 70-75%) e apenas 25-30% na região submandibular (21).

Tradicionalmente, o manejo do quadro agudo consiste em tratamentos conservadores, como antibióticos, anti-inflamatórios e massagem da glândula afetada. Os casos obstrutivos refratários eram comumente tratados por excisão cirúrgica da glândula (sialadenectomias). Contudo, as complicações relacionadas a estes procedimentos, tais como cicatrizes inestéticas, seromas, sialoceles, lesões do nervo facial, lingual ou hipoglosso, e síndrome de Frey (tríade sudorese, hiperemia e calor na face durante a alimentação, após parotidectomia) estavam relacionadas a considerável impacto físico e psicológico aos pacientes (2).

O recente desenvolvimento de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas permitiu o restabelecimento do fluxo salivar com a preservação da glândula e, portanto, uma redução geral da morbidade (19, 20). Curetagem do ducto salivar para remoção dos sialólitos, litotripsia extracorpórea, abertura cirúrgica do ducto salivar (Papilotomia e Sialodocoplastia) são procedimentos desenvolvidos com esse objetivo (22).

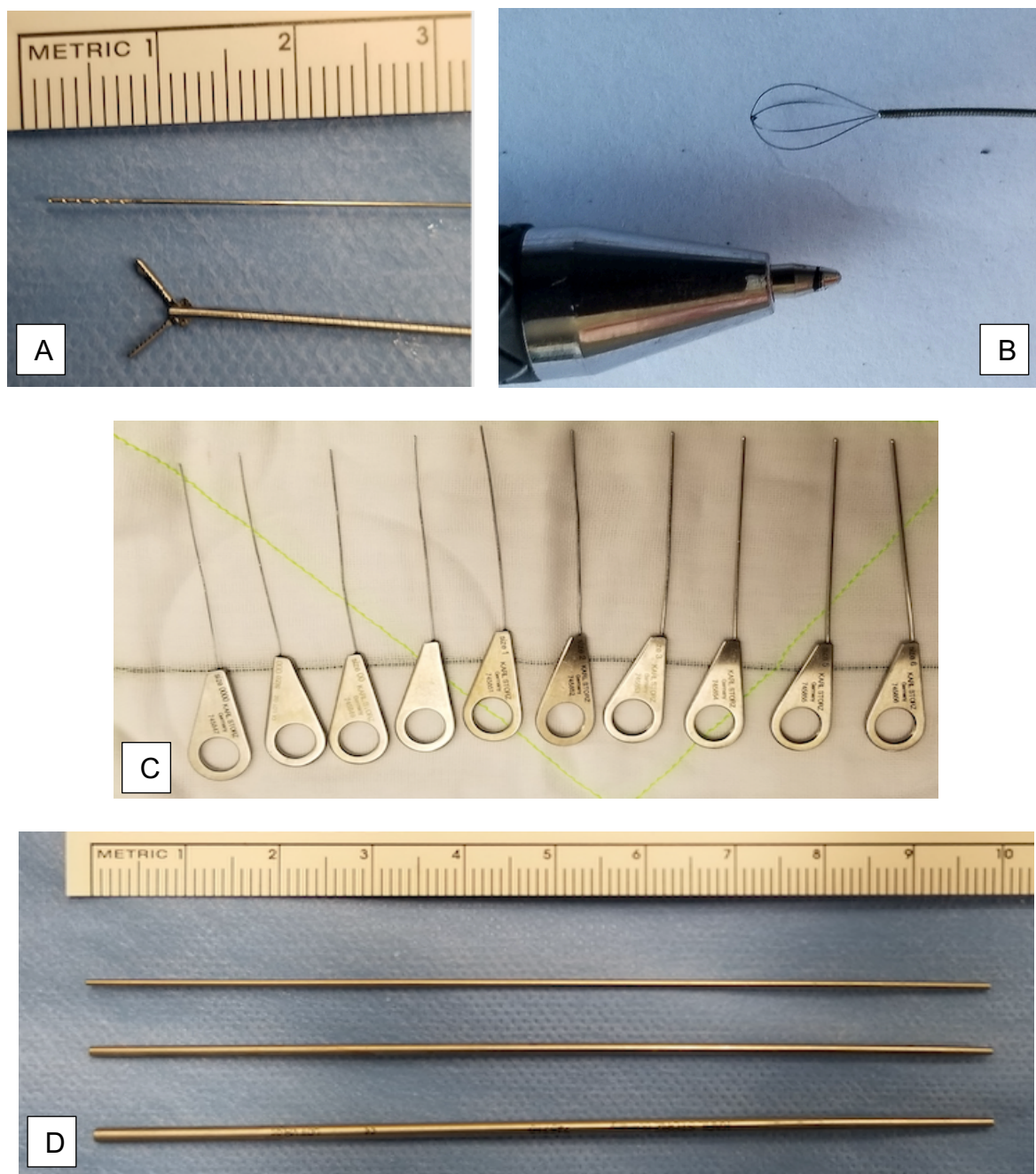
1.3 Sialoendoscopia

Recentemente desenvolvida, a endoscopia das glândulas salivares (ou sialoendoscopia) surgiu como uma mudança de paradigma no diagnóstico e tratamento das sialadenites obstrutivas recorrentes.

Em 1990, Konigsberger et al.(23) e Gundlach et al. (24) foram os pioneiros ao realizarem as primeiras endoscopias salivares bem-sucedidas, utilizando um endoscópio flexível de 0,8 mm. No ano seguinte, o cirurgião dentista e radiologista Francês, Dr. Philippe Katz, removeu um cálculo de uma glândula submandibular com um endoscópio flexível e utilizando uma cesta para remoção de cálculos urológicos (25). Porém, foram o cirurgião maxilofacial, Dr Oded Nahlieli, e o otorrinolaringologista suíço, Dr Francis Marchal, os grandes desenvolvedores da técnica, descrevendo diferentes tipos de instrumentos e métodos de sialoendoscopia na década seguinte (2, 26). Desde a primeira descrição do tratamento endoscópico de distúrbios da glândula salivar, centenas de artigos foram publicados apresentando novos equipamentos, materiais descartáveis e técnicas (27).

O procedimento, que pode ser realizado sob anestesia local ou geral, consiste na introdução de micro endoscópios semirrígidos, com diâmetro variando de 0,89 a 1,6 mm, através do óstio do ducto salivar principal (parotídeo ou submandibular), permitindo a ampla visualização da anatomia ductal, incluindo seus ramos secundários e terciários. A grande maioria dos sialoendoscópios possui dois canais de trabalho. O primeiro é utilizado para a infusão de soro fisiológico 0,9% sob pressão durante o procedimento, o que permite a hidro dilatação da árvore ductal e facilita a introdução do endoscópio e a visualização da anatomia. O segundo canal permite a introdução de instrumentos auxiliares, tais como fios-guia, micro cestas para apreensão de sialólitos, brocas manuais, balões para dilatação ductal, fibras óticas para uso de laser e instrumentos para litotripsia intraductal pneumática (Figuras 3 e 4). Através destes canais, pode-se também irrigar a árvore ductal com medicamentos como corticosteroides e antibióticos (2, 28, 29). A técnica será descrita no item 3.2 desta tese.

Figura 3 - Instrumental utilizado na Sialoendoscopia



A- Micro broca e micro fórceps, B- Cesta extratora de cálculos, C- Dilatadores ductais seriados, D- Dilatador de papila (Bougie).
Fonte: Arquivo pessoal do autor.

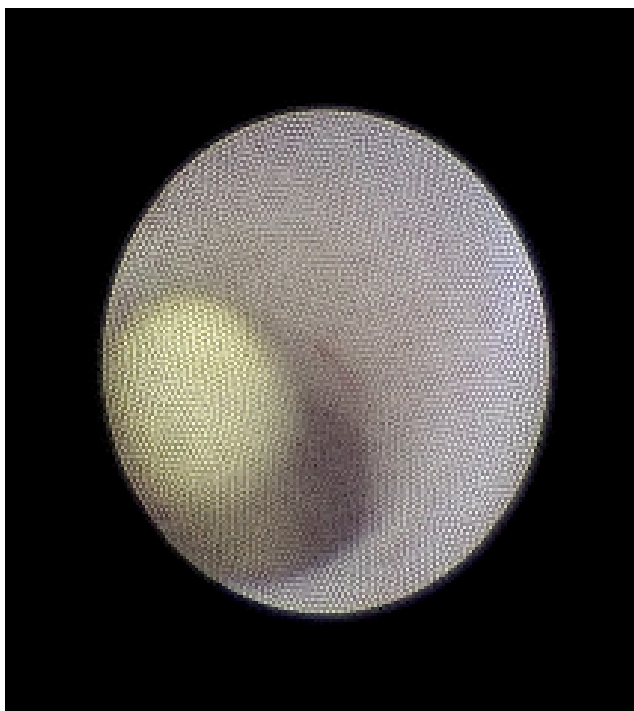
Figura 4 - Instrumental utilizado na Sialoendoscopia



E- Aparelho de Holmium Laser, F- Endoscópio "All-in-one".
Fonte: Arquivo pessoal do autor.

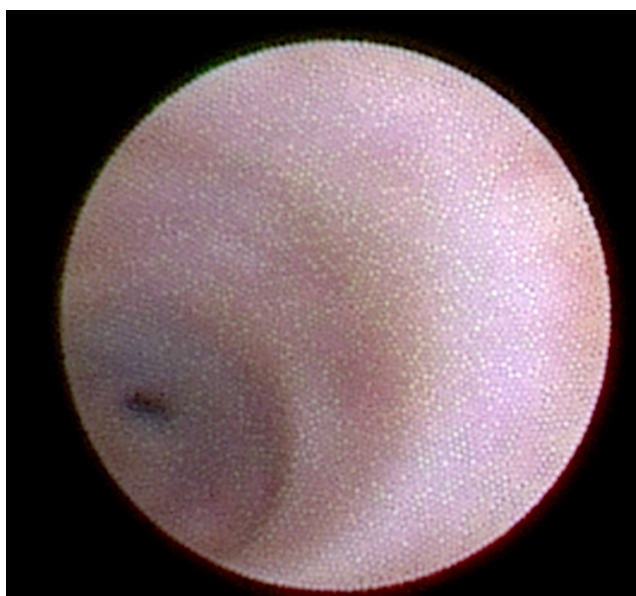
Diversas são as indicações para o tratamento endoscópico das glândulas salivares. Dentre eles podemos citar os cálculos salivares e estenoses ductais (mais comumente), parotidite recorrente juvenil, síndrome de Sjögren, sialadenite pós-radioterapia, remoção de corpos estranhos e plugs mucosos ou proteicos intraductais(2, 27) (Figuras 5 a 7).

Figura 5 - Visão endoscópica de um sialólito



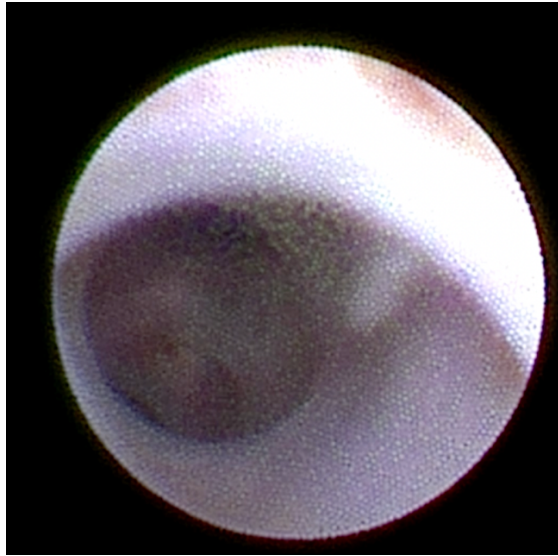
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 6 - Estenose ductal



Fonte: Arquivo pessoal do autor

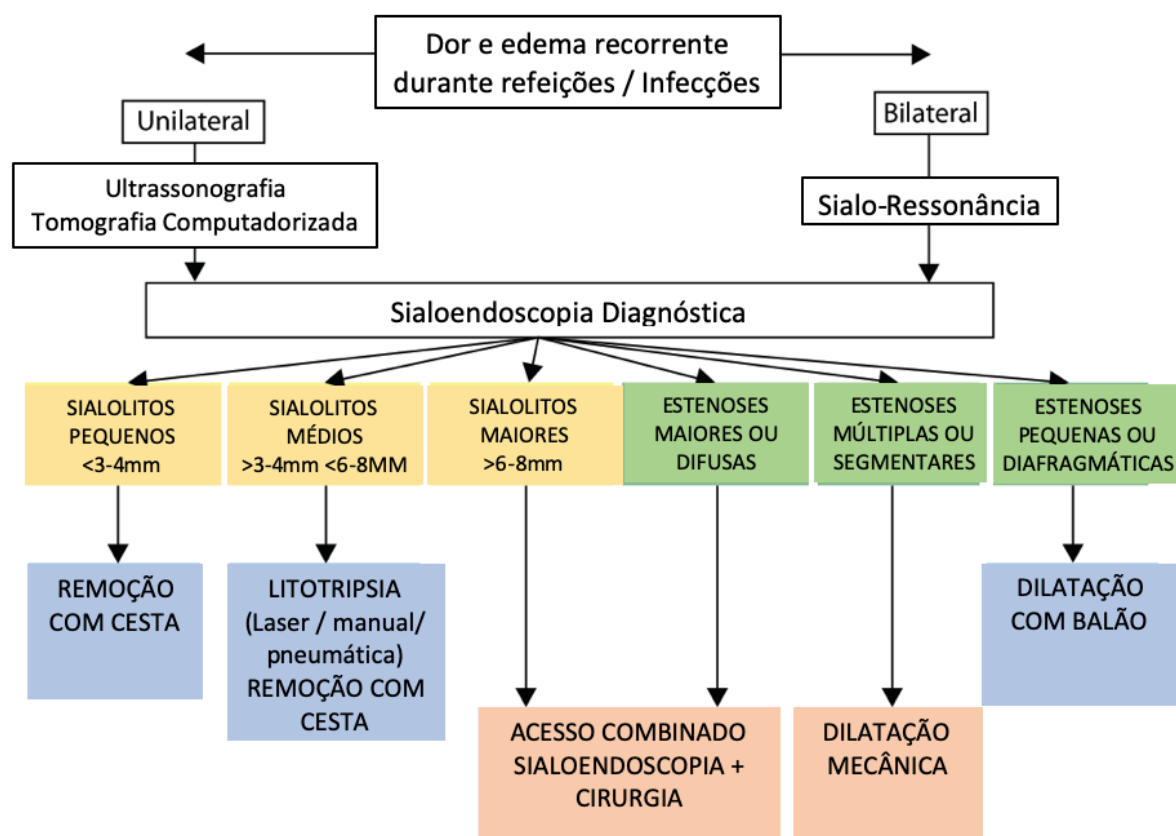
Figura 7 - Ducto salivar após a dilatação da estenose mostrada na figura 6.



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

A sialoendoscopia pode ser também combinada com um acesso cirúrgico aberto. Nesses procedimentos, o endoscópio é utilizado para localizar grandes cálculos na árvore ductal e até mesmo para apreendê-los com uma micro cesta. Uma pequena incisão é então realizada na mucosa oral e na parede ductal e o cálculo é extraído(30). Isolada, ou em combinação com uma abordagem cirúrgica aberta, a sialoendoscopia alcança sucesso em uma proporção considerável de procedimentos, com recuperação significativa da função da glândula (1, 31). No nosso Departamento, para a abordagem endoscópica da DOGS, utilizamos o protocolo de conduta descrito por Myers e Ferris (2007)(5), conforme se vê na Figura 8.

Figura 8 - Protocolo de abordagem primária para doença obstrutiva da glândula salivar



Fonte: Adaptado de Myers, 2007 (5). Traduzido para a língua portuguesa.

1.3.1 Resultados e Recorrências após Sialoendoscopias

Strychowsky et al.(32) publicaram a primeira revisão sistemática e metanálise sobre sialoendoscopia intervencionista em 2012. Eles demonstraram que o procedimento é seguro e eficaz para o tratamento da DOGS. As taxas de sucesso combinadas foram de 86% para sialoendoscopia isolada e 93% com uma abordagem cirúrgica combinada(32). Estes resultados foram corroborados por Atienza and Lopez-Cedrun(1) em sua revisão sistemática de 2015, relatando taxas de sucesso de 76% para sialoendoscopia isolada e 91% com uma abordagem cirúrgica combinada. Vários estudos, com períodos de acompanhamento de curto a longo prazo tem demonstrado que o tratamento endoscópico bem-sucedido permite a preservação da glândula salivar em mais de 90% dos casos (33-35).

Yu-Xiong Su et al.(31), utilizando sialometria e cintilografia, mediram a função das glândulas salivares de pacientes submetidos a sialoendoscopia para tratamento

de sialadenites obstrutivas unilaterais. Os resultados demonstraram que, antes da cirurgia, as glândulas afetadas tinham um índice de captação e fração de excreção significativamente reduzidos em comparação com as glândulas normais contralaterais, mas esses índices se normalizaram no pós-operatório, demonstrando a completa recuperação da função das glândulas salivares após o procedimento.

Koch, et al(35) acompanharam 82 pacientes submetidos a sialoendoscopia para tratamento de estenoses ductais por um período médio de 98 meses. Do total, 74,4% destes pacientes declararam que o tratamento melhorou sua qualidade de vida, mas 12,1% necessitaram novo procedimento devido à recorrência dos sintomas.

Poucos estudos têm examinado os motivos do insucesso ou da necessidade de um procedimento de revisão em pacientes que se submetem à sialoendoscopia, sendo a maioria deles direcionada apenas às causas de falhas na remoção de cálculos salivares. Kox D et al(3) demonstraram que o tamanho do sialólito (maior de 5 mm) e distância em relação à papila (mais de 3 cm) foram fatores significativos que afetaram o sucesso do tratamento endoscópico de pacientes com cálculos no ducto submandibular. Luers et al (36) concluíram que o tamanho (menor que 5mm), boa mobilidade, forma arredondada ou oval, e localização distal no ducto salivar foram um fator prognóstico positivo para remoção sialoendoscópica de um cálculo salivar, sendo a mobilidade do cálculo a variável com o maior efeito prognóstico em uma análise multivariada.

Para pacientes com estenoses, Choi *et al* (37) demonstraram que fatores prognósticos representando menor gravidade de estenose ductal, tais como o fluxo salivar pré-operatório pós-estimulação preservado, estenose focal única vista na sialografia (por ressonância magnética) pré-operatória, e o menor grau de estenose visto durante a sialoendoscopia foram significativamente associados com a previsão de melhores desfechos clínicos.

Baseado nessa carência de publicações relacionadas à recorrência dos sintomas após sialoendoscopia para tratamento de DOGS, bem como dos fatores prognósticos relacionados à necessidade de reintervenção durante o seguimento pós-operatório, a linha de pesquisa descrita nas páginas seguintes foi iniciada.

2 OBJETIVOS

Determinar os fatores prognósticos relacionados à necessidade de reintervenção após o tratamento sialoendoscópico da doença obstrutiva das glândulas salivares.

2.1 Objetivos Secundários

1- Determinar se as respostas pré-operatórias ao questionário “Manukau Salivary Symptoms Score” podem atuar como preditoras à necessidade de reintervenção durante o acompanhamento pós-operatório.

2- Determinar as variáveis relacionadas ao insucesso na remoção de sialólitos durante a sialoendoscopia bem como a evolução destes pacientes, com foco na necessidade de reintervenção no período pós-operatório,

3- Analisar a relação entre o uso de corticosteroides orais no período pós-sialoendoscopia e o seu efeito na necessidade de reintervenção endoscópica.

3 MÉTODOS

Os estudos aqui apresentados utilizaram os dados colhidos prospectivamente de pacientes atendidos e operados no Counties Manukau District Health Board (CMDHB), em Auckland – Nova Zelândia, no período de 2010 a 2020.

Critérios de inclusão:

- Pacientes encaminhados à clínica de glândulas salivares do CMDHB para tratamento endoscópico da doença obstrutiva (não neoplásica) das glândulas salivares maiores.

Critérios de exclusão:

- Pacientes apresentando episódio agudo de sialoadenite obstrutiva.
- Paciente com doença obstrutiva das glândulas salivares devido a neoplasias, compressões externas, ou corpos estranhos.
- Pacientes que se negaram a participar dos estudos.

Todos os pacientes incluídos neste estudo foram informados sobre as pesquisas realizadas logo na primeira visita à clínica de glândulas salivares. Após o esclarecimento de todas as possíveis dúvidas sobre a pesquisa, e a assinatura do termo de consentimento, a coleta dos dados era iniciada.

A aprovação ética institucional para o protocolo deste estudo foi emitida pelo “Counties Manukau District Health Board Ethical Committee” (número de registro 2261) (Apêndice 1). Nenhuma intervenção ou conduta médica de rotina foi modificada pelos estudos aqui apresentados. Nenhuma fotografia ou identificação dos pacientes foi exposta nos artigos dessa linha de pesquisa.

Após a avaliação inicial, os pacientes eram encaminhados à propedêutica (tomografia, sialo-ressonância, ultrassonografia, etc), conforme indicado para cada caso. Quando indicado, o procedimento sialoendoscópico era então agendado. Todos os procedimentos cirúrgicos incluídos nesse estudo foram realizados pela mesma equipe cirúrgica, composta por 4 cirurgiões (incluindo este autor). Após a realização dos procedimentos endoscópicos necessários e alta hospitalar, os pacientes eram seguidos nos ambulatórios, com o primeiro retorno agendado para 2-3 semanas, e o segundo em torno de 1 mês.

Na Nova Zelândia, todos os pacientes com recorrência tardia dos sintomas (após a alta do acompanhamento ambulatorial) são novamente referenciados ao mesmo serviço. No momento da alta do acompanhamento ambulatorial, os pacientes recebem um cartão de acesso rápido ao serviço. Este “SOS Card” possui um número de telefone com acesso direto ao ambulatório do Serviço, permitindo que o paciente possa se comunicar com o cirurgião e equipe, ou possa ser atendido imediatamente, caso necessário.

Nesta linha de pesquisa, a necessidade de reintervenção endoscópica foi utilizada como variável dependente de referência. Tal reintervenção era indicada nos casos de insucesso no tratamento por recorrência ou não cessação dos sintomas.

3.1 Coleta e análise dos dados

Os achados endoscópicos peri-operatórios nos ductos salivares foram descritos e registrados no banco de dados de acordo com a Classificação LSD proposta por Marchal (38) (Tabela 1 e Figura 9).

Tabela 1 - Classificação endoscópica de Marchal

Classificação endoscópica para litíase salivar (L).

Classificação	Achado endoscópico
L0	Ducto livre de sialólitos
L1	Sialólito flutuante
L2	a) Sialólito fixo, totalmente visível, inferior a 8 mm b) Sialólito fixo, totalmente visível, superior a 8 mm
L3	a) Sialólito fixo, parcialmente visível, palpável b) Sialólito fixo, parcialmente visível, não palpável

Classificação endoscópica para estenose ductal salivar (S).

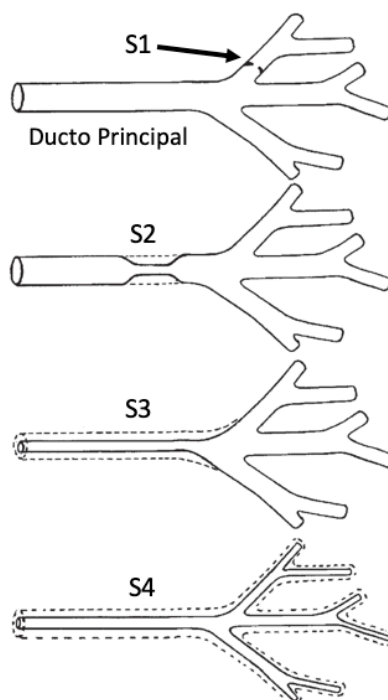
Classificação	Achado endoscópico
S0	Sem estenose.
S1	Estenose intraductal diafragmática (única ou múltipla)
S2	Estenose segmentar única (ducto principal)
S3	Estenose ductal múltipla ou difusa (ducto principal)
S4	Estenose generalizada

Classificação endoscópica para dilatação ductal salivar (D).

Classificação	Achado endoscópico
D0	Sem dilatação
D1	Dilatação única
D2	Dilatação múltipla
D3	Dilatação generalizada

Fonte: Marchal(2008)(38). Traduzido para a língua portuguesa

Figura 9 - Estenoses ductais segundo a classificação de Marchal



Fonte: Marchal(2008) (38).

Todas as variáveis incluídas nesta pesquisa foram coletadas prospectivamente, a partir do momento em que cada paciente se submeteu à sua primeira avaliação médica no serviço. A coleta prospectiva de dados seguiu também durante o tratamento e acompanhamento pós-operatório, até que o paciente recebesse alta definitiva. As variáveis coletadas prospectivamente durante os estudos estão relacionadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Variáveis coletadas prospectivamente durante os estudos

Variáveis relacionadas ao paciente	Variáveis relacionadas à patologia	Variáveis relacionadas ao tratamento	Outras variáveis
Tabagismo	Localização do cálculo	Uso pós-operatório oral de corticosteroides.	Período sem sintomas após o tratamento.
Idade (incluindo Parotidite recorrente Juvenil)	Tamanho do cálculo	Duração do procedimento	Duração do acompanhamento pós-operatório.
Gênero	Número de cálculos	Uso de Stents	Período de tempo entre dois procedimentos (quando houve reintervenção)
Classificação ASA*	Acometimento unilateral/bilateral	Acesso cirúrgico combinado endoscópico/aberto	Exame de imagem solicitado
Etnia	Diagnóstico de Síndrome de Sjögren	Data do Procedimento	
Queixas do paciente (Questionário MSSS)**	Glândula acometida	Procedimento realizado	
	Classificação LSD de Marchal(38).		

*Classificação do Status Físico da Sociedade Americana de Anestesiologistas.

** Manukau Salivary Symptoms Score

Além da coleta dos dados descritos acima, todos os pacientes eram solicitados a responder a um questionário, criado em nosso Departamento, intitulado “Manukau Salivary Symptoms Score” (MSSS). Este questionário autoaplicável já foi previamente validado (12) (Apêndice 2) e contém cinco perguntas sobre sintomas salivares e impacto na qualidade de vida dos pacientes, e as respostas também foram incluídas no banco de dados. A intensidade da dor, edema da glândula, dificuldade para se alimentar e falar, e o impacto dos sintomas na qualidade de vida do paciente eram graduados e reportados pelos pacientes no primeiro atendimento e no período pós-operatório, na consulta final antes da alta ambulatorial.

Análise estatística:

Utilizou-se o Software IBM SPSS Statistics 25.0® (IBM, Armonk, NY) para a elaboração do banco de dados e realização de todas as análises estatísticas. As variáveis contínuas foram apresentadas como médias [desvio padrão (DP)] ou medianas (intervalo / quartis). Variáveis categóricas são apresentadas como número absoluto e porcentagens (%). Após o teste de distribuição normal (Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk), o teste T (ou o teste U de Mann-Whitney, para dados não paramétricos) foi usado em análises univariadas de variáveis contínuas.

As variáveis categóricas foram analisadas com o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher para análises categóricas 2x2, quando apropriado. Para análises categóricas maiores que 2x2, o teste de Kruskal-Wallis foi realizado. A regressão logística binária foi usada para descrever a relação entre um conjunto de preditores e uma resposta binária, e a regressão logística multinomial foi realizada quando as variáveis dependentes tinham mais de duas opções. As variáveis sexo e idade foram incluídas em todos os modelos de regressão para controlar os vieses mais comuns.

O teste Hosmer-Lemeshow e os testes de coeficientes de modelo de Omnibus foram realizados para determinar se as probabilidades previstas se desviavam das probabilidades observadas de uma forma que a distribuição binomial não previa (testes de adequação). Os resultados dessas análises são apresentados como “Odds Ratio” (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC). Hipóteses nulas foram rejeitadas se os valores de p fossem menores que 0,05, ou, equivalentemente, se os intervalos de confiança de 95% das estimativas de pontos de risco fossem excluídos.

Depois de analisar os resultados de múltiplas comparações, o teste “false discovery rate control”(39) (FDR) foi realizado em algumas situações para identificar erros do tipo I e evitar inclusão inadequada.

3.2 Técnica operatória

As sialoendoscopias seguiram as diretrizes da International Salivary Gland Society(2). Todos os pacientes foram submetidos aos procedimentos sob anestesia geral com intubação naso-traqueal nas sialoendoscopias para glândulas submandibulares (para facilitar o acesso às papilas), e oro-traqueal para os procedimentos nas glândulas parótidas. Antibioticoprofilaxia endovenosa foi administrada a todos os pacientes (Amoxicilina + Clavulanato de Potássio aos não alérgicos). Inicialmente, realizou-se a dilatação da papila ductal com sondas dilatadoras em série com diâmetro crescente de 0000 a 6 USP (Figura 10). Um dilatador cônico para a papila foi também usado frequentemente.

Após a dilatação da papila, o sialoendoscópio “all-in-one” de 1,3 mm (Marchal / Karl Storz®) para adultos, ou 1,1 mm para crianças e pacientes com ductos estreitos, foi introduzido no canal salivar principal. Sialoendoscópios modulares também foram utilizados em casos selecionados. Através da infusão manual de Soro Fisiológico 0,9% sob pressão através de um dos canais de trabalho do endoscópio, foi possível realizar a hidro dilatação de toda a árvore ductal e permitir o exame endoscópico do ducto principal, secundários e terciários (Figura 11).

Figura 10 - Dilatação da papila submandibular esquerda com sonda dilatadora (salivary probe)



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Figura 11 - Sialoendoscópio no sistema ductal parotídeo esquerdo



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Quando a presença de cálculos era registrada, a remoção foi realizada com o auxílio de micro cestas de extração, ou micro pinças para sialólitos pequenos (até 3-4 mm). Para sialólitos maiores, utilizou-se fragmentação com micro brocas manuais, Litotripsia por Laser ou Litotripsia Pneumática Intraductal (Stone Breaker®). Uma mini papilotomia foi realizada se necessário, para facilitar a remoção de um cálculo. Na Figura 12, observa-se um sialólito sendo retirado com uma micro cesta através do sialoendoscópio após uma mini papilotomia submandibular.

Figura 12 - Remoção de sialólito submandibular com micro cesta após papilotomia.



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Os sialólitos ainda maiores exigiam acesso combinado através de incisão cirúrgica transoral e abertura do ducto, seguida de remoção do cálculo e, ocasionalmente, marsupialização do ducto na mucosa oral. As estenoses ductais foram dilatadas com o próprio endoscópio, micro balões dilatadores, ou dilatadores intraductais maleáveis (Cook Salivary Dilators®).

Os stents ductais eram inseridos no final do procedimento se o risco de estenose pós-operatória fosse considerado pelo cirurgião responsável. Como stents, utilizou-se sondas nasogástricas pediátricas de 3.5 French que foram fixadas à mucosa oral com fio cirúrgico (Prolene 4-0). Os stents foram retirados no ambulatório 3 semanas após o procedimento, caso não fossem exteriorizados espontaneamente antes desse período. Antes da retirada do sialoendoscópio, o sistema ductal foi rotineiramente irrigado com uma solução de 50 a 100mg de Hidrocortisona em 10ml de Solução Fisiológica 0,9%.

3.3 Organização dos resultados a serem apresentados

Para facilitar o entendimento e apresentação dos resultados dessa linha de pesquisa, decidiu-se por organizar os achados na mesma estrutura em que foram coletados. Desta forma, os resultados a seguir descreverão separadamente os resultados relacionados ao paciente, à patologia e ao tratamento.

Visto que essa linha de pesquisa desenvolveu diversos estudos, alguns detalhes da metodologia serão também detalhados durante a apresentação dos resultados. O objetivo é facilitar a leitura e o entendimento. Ao final deste manuscrito, uma discussão e conclusão abrangendo todos os resultados será apresentada.

4 RESULTADOS

No período de junho de 2010 a junho de 2020, 465 procedimentos sialoendoscópicos foram realizados no Departamento de Otorrinolaringologia / Cirurgia de Cabeça e Pescoço do CMDHB. Deste total, 376 glândulas foram tratadas endoscopicamente pela primeira vez, sendo 233 (62%) glândulas parótidas e 143 (38%) submandibulares.

Quanto ao diagnóstico ao tratamento endoscópico inicial, 240 (63.8%) glândulas apresentaram estenoses ductais, e 136 (36.2%) apresentaram sialolitíase. Durante o seguimento pós-operatório, 20,4% (77) destas glândulas necessitou reintervenção.

Os 376 procedimentos iniciais, que foram incluídos nos estudos, foram realizados em 315 pacientes, já que 61 (19,3%) apresentaram doença obstrutiva salivar bilateral. Quanto ao gênero, 231 (61,4%) eram mulheres, e 145 (38,6%) homens. A mediana de idade foi 49 anos (intervalo de 3 a 91 anos).

Como cada estudo dessa linha de pesquisa foi realizado em períodos diferentes, os resultados apresentados a seguir podem mostrar amostras e critérios de inclusão / exclusão diferentes, o que será pormenorizado durante a sua descrição.

4.1 Resultados relacionados ao paciente

Após a validação do Questionário MSSS, uma análise estatística das respostas pré-operatórias coletadas ao longo dos últimos anos foi realizada, utilizando-se “necessidade de reintervenção” como variável dependente. O objetivo seria analisar se tais respostas poderiam ser consideradas fatores preditores à necessidade de um procedimento de revisão pós-sialoendoscopia. O artigo científico referente a este estudo prospectivo, detalhando os resultados descritos a seguir, foi submetido para publicação na Revista “European Archives of Oto-Rhino-Laryngology” (Apêndice 3).

Um total de 188 sialoendoscopias (39,4% para cálculos e 60,6% para estenoses) realizadas no período de dezembro / 2012 a março / 2020 foram incluídas neste estudo. Os procedimentos foram realizados em 112 glândulas parótidas (59,6%) e 76 glândulas submandibulares (40,4%) de um total de 117 (62.2%) mulheres e 71 (37.8%) homens. A média de idade foi de 45 anos (mediana 50, DP

20,6, variação de 3-81 anos). Quarenta pacientes (21.3%) necessitaram um novo procedimento após o primeiro tratamento endoscópico, e não houve associação significativa entre as variáveis estenose/cálculos x reintervenção (Teste exato de Fisher $p = 0.587$).

Ao analisarmos as respostas ao questionário MSSS e sua associação com a variável “reintervenção”, encontramos os valores mostrados na tabela 3.

Tabela 3 - Associação entre as respostas ao questionário MSSS e a variável “reintervenção”.

Sintoma	Teste estatístico	Estenoses (p-valor)	Cálculos (p-valor)
Dor	Mann-Whitney U	0.244	0.044
Edema	Teste exato de Fisher	0.038	0.440
Dificuldade em comer	Mann-Whitney U	0.689	0.058
Dificuldade em falar	Mann-Whitney U	0.872	0.145
Qualidade de vida	Mann-Whitney U	0.269	0.012

Após a constatação da associação significativa entre a necessidade de reintervenção e os sintomas pré-operatórios “Dor”, “Edema”, e “Impacto na qualidade de vida”, uma regressão logística binária foi realizada. Os resultados dessa análise não evidenciaram o sintoma “edema” como uma variável preditora para o desfecho “necessidade de reoperação” em pacientes com estenoses ($p = 0.999$). Para os pacientes com cálculos salivares, a variável “dor” no pré-operatório também não evidenciou resultados significativos após a regressão logística ($p = 0.065$).

Contudo, a variável “Impacto na qualidade de vida” no pré-operatório mostrou que a probabilidade de recorrência dos sintomas aumenta em 33,6% a cada aumento na escala de respostas de 0 a 10 apresentada no questionário MSSS ($p = 0.010$, O.R. = 1.336, IC= 1,071 a 1,667). Este achado não foi influenciado pela localização do sialólito no ducto ($p = 0.415$), tamanho ($p = 0.058$) ou número de cálculos ($P = 0.476$).

Outras variáveis ligadas ao paciente também foram analisadas, e não mostraram nenhuma associação clara com o aumento ou redução na probabilidade de reintervenção, conforme se vê na tabela 4.

Tabela 4 - Associação entre variáveis relacionadas ao paciente e a variável “reintervenção”.

Variável	Teste estatístico	Estenoses (p-valor)	Cálculos (p-valor)
Gênero	Teste exato de Fisher	0.623	0.662
Tabagismo	Teste exato de Fisher	1.000	0.586
Etnia	Kruskal-Wallis	0.331	0.414
ASA	Kruskal-Wallis	0.731	0.109
Idade	Mann-Whitney U	0.451	0.404

4.2 Resultados relacionados à patologia

Nesta sessão, serão apresentados alguns resultados encontrados após a análise de variáveis relacionadas à patologia em si. O mesmo desfecho (necessidade de reintervenção após sialoendoscopia) foi utilizado como referência.

Como o insucesso na retirada endoscópica de sialólitos não é raro, variando de 10 a 30% dos casos (3, 18, 36, 40-42), considerou-se analisá-lo como uma possível causa de recorrência dos sintomas e necessidade de reintervenção. O artigo descrevendo esses resultados foi publicado na Revista “Laryngoscope” em 2021 (Apêndice 4). Todos os procedimentos sialoendoscópicos intervencionistas para DOGS devido à sialolitíase realizados de 2010 a 2020 foram incluídos.

O insucesso na remoção endoscópica de sialólitos foi definido como:

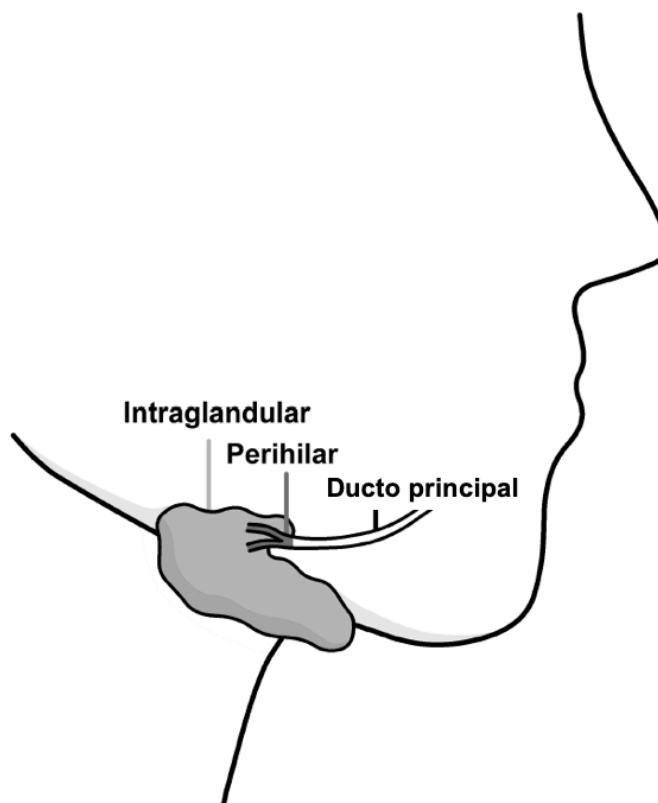
- Falha em remover o sialólito completamente, resultando em cálculo residual no sistema ductal,
- Falha na visualização de um cálculo identificado na imagem pré-operatória (quando o cálculo não foi alcançado com o sialoendoscópio durante o procedimento) ou;
- Falha na remoção de todos os cálculos identificados na imagem pré-operatória, em caso de cálculos múltiplos.
- Não realização de abordagem combinada, conforme descrito por Marchal(30), devido à profundidade do sialólito ou quando a palpação bimanual não o identificou.

Um total de 465 procedimentos de sialoendoscopia foram incluídos neste estudo. Destes, 154 (122 glândulas salivares submandibulares e 32 glândulas parótidas) foram especificamente para a remoção de cálculos. A taxa de sucesso na remoção dos sialólitos foi de 80,5% (124/154). O insucesso ocorreu em 3/32 glândulas parótidas (9,3%) e 27/122 glândulas submandibulares (22,1%).

A idade média dos pacientes foi de 47 anos (DP 17,7), sem diferença significativa nas idades dos grupos que tiveram sucesso ou não na remoção endoscópica de cálculos ($p = 0,427$).

A localização dos sialólitos está demonstrada na figura 13. As características do sialólito, de acordo com o sucesso ou não da extração do cálculo, estão resumidas na tabela 5. Do total de 30 casos de sialoendoscopia sem sucesso na extração do cálculo, os sintomas recorreram em 18 casos (60%) e uma nova operação foi necessária em 16 casos (53,3 %).

Figura 13 - Localização do sialólito no sistema ductal salivar



Fonte: Arquivo do autor

Tabela 5 - Características do sialolito X sucesso do procedimento

Glândula submandibular	Sem sucesso	Bem-sucedido	p-valor
Total (n)	27	95	
Localização			0,000
Ducto principal	33.3%	81.1%	
Perihilar	44.4%	15.8%	
Intraglandular	22.2%	3.1%	
Tamanho			0,418
Menos de 4mm	18.5%	15.8%	
4 – 8mm	70.5%	58.9%	
Mais de 8mm	11%	25.3%	
Mobilidade			0,066
Não visualizado	14.8%	0%	
Móvel	22.2%	37.9%	
Imóvel	63%	62.1%	
Múltiplos cálculos	18.5%	36.8%	0,501
Estenose concomitante	55.6%	50.5%	0,181
Glândula Parótida			
Total	3	29	
Localização			1,000
Ducto principal	100%	87.5%	
Perihilar	0%	8.3%	
Intraglandular	0%	4.2%	
Tamanho			0,743
Menos de 4mm	0%	20.7%	
4 – 8mm	100%	62.1%	
Mais de 8mm	0%	17.2%	
Mobilidade			0,740
Não visualizado	66.7%	0%	
Móvel	0%	55.2%	
Imóvel	33.3%	44.8%	
Múltiplos cálculos	33.3%	6.9%	1,000
Estenose concomitante	100%	58.6%	0,457

O tempo mediano de acompanhamento pós-operatório foi de 117 dias (variação de 14-912). Quando excluimos os casos realizados na glândula Parótida, este valor não se altera de forma significativa (119 dias). Dos 27 casos de sialoendoscopia submandibular com insucesso na remoção do sialolito, uma papilotomia foi realizada em 6 casos e um stent foi inserido em 1 caso. Três pacientes foram submetidos à papilotomia durante a primeira sialoendoscopia e outros 3 durante o procedimento de revisão.

Os sintomas recorreram no pós-operatório em 16 de 27 (59,2%) casos submandibulares e em 2 de 3 (66,7%) casos na glândula parótida. Uma reintervenção foi necessária em 14 (52%) dos 27 casos de sialoscopia submandibular em que houve insucesso na remoção do sialolito; os outros 13 (48%) não necessitaram de nova cirurgia, pois os sintomas haviam desaparecido completamente.

No momento da cirurgia de revisão, 6 casos tiveram cálculos encontrados e retirados, 3 tinham debris e 5 casos tinham estenoses ductais associadas. Dos 3 casos malsucedidos na glândula parótida, 2 (66%) necessitaram de nova cirurgia. No momento da cirurgia de revisão nesta glândula, um cálculo foi encontrado com estenose concomitante do ducto. Todas as estenoses eram do tipo S1 ou S2 (diafragmática ou segmentar única) de acordo com a classificação de Marchal (38) (Tabela 1 e Figura 9). Essas estenoses eram distais e próximas ao local do cálculo e todas foram prontamente dilatadas como parte do procedimento de sialoscopia, permitindo a visualização adequada do cálculo.

Apenas uma glândula submandibular necessitou de inserção de stent durante a reintervenção. Um cateter de alimentação pediátrica de 3,5 French foi inserido no final do procedimento, e foi removido após duas semanas. Nenhuma papilotomia ou inserção de stent foi realizada em qualquer um dos 3 casos reoperados na glândula parótida.

Localização do sialolito:

A Tabela 6 mostra a localização inicial do cálculo nos pacientes que tiveram insucesso na remoção do sialolito e naqueles que necessitaram de sialoscopia de revisão.

Tabela 6 - Localização inicial do cálculo em pacientes com insucesso na remoção do sialolito x reintervenção.

	Insucesso na remoção do sialolito	Necessidade de reintervenção após Procedimento malsucedido	Proporção (%)
Ducto principal	12	6	50.0
Perihilar	12	4	33.3
Intraglandular	6	6	100.0
Total	30	16	53.3

Neste estudo, o teste de Kruskal-Wallis mostrou associação significativa da variável “localização dos cálculos” com a variável “procedimento inicial com insucesso na remoção do sialolito” ($p = 0,000$) e “procedimento de revisão” ($p = 0,014$). Regressões logísticas binárias foram então realizadas, e os resultados mostraram que os pacientes com cálculos perihilares têm 5 vezes mais chance de insucesso na remoção do sialolito ($p = 0,001$ OR = 6,0 IC = 2-17) quando comparados com pacientes com sialólitos no ducto principal. Se o cálculo for intraglandular, a chance aumenta para 8,5 vezes ($p = 0,005$ OR = 9,5 IC = 1,9-46,6). Apenas cerca 50% dos pacientes que tiveram insucesso na remoção de cálculos do ducto principal necessitaram de um procedimento de revisão. Se os cálculos estiverem na região perihilar, essa proporção reduz para 33,3%. A regressão logística mostrou que a chance da necessidade de um procedimento de revisão aumenta quase 11 vezes se o cálculo for intraglandular ($p = 0,004$ OR = 12 IC = 12,2-64,2).

Tamanho do sialolito:

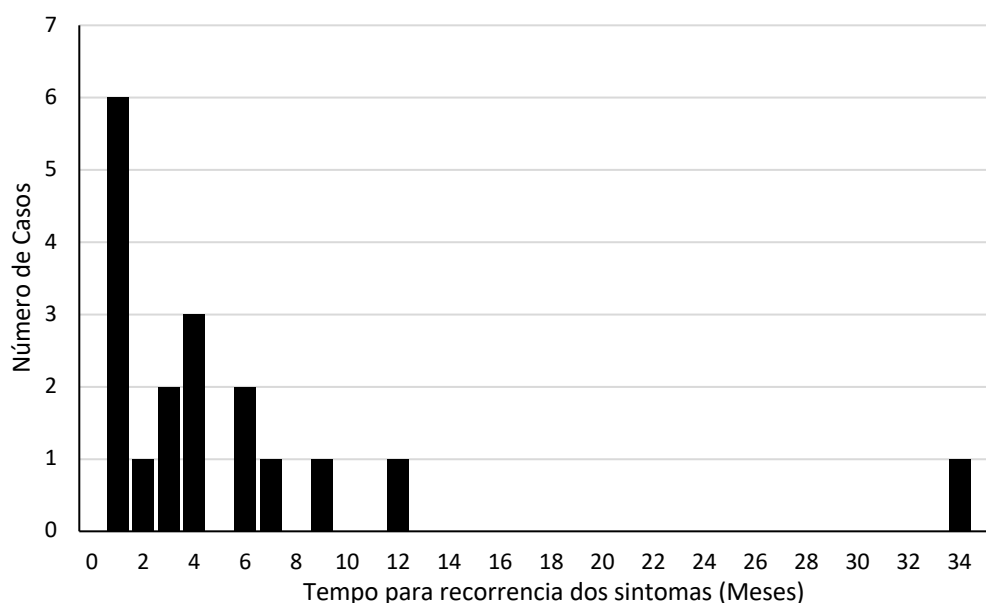
O tamanho do sialolito tem sido relatado como um dos mais significantes fatores para prever o sucesso (ou insucesso) da extração endoscópica (3, 36, 43-45). Neste estudo, o tamanho dos cálculos foi dividido em três grupos: menores que 4mm, entre 4 e 8mm e maiores que 8mm. Apesar de dificultar (ou impossibilitar) a extração no procedimento inicial, as análises na nossa amostra não evidenciaram relação entre o tamanho do cálculo e a necessidade de um procedimento de revisão (Chi quadrado 3,22, $p = 0,200$).

Outras variáveis foram analisadas, como presença de cálculos múltiplos, mobilidade ou presença de estenose concomitante, mas não houve relação

significativa com a necessidade de nova intervenção. Cálculos múltiplos ocorreram em 5 casos, 4 dos quais necessitaram de intervenção adicional; no entanto, o resultado não atingiu significância, (qui quadrado = 1,95, $p = 0,163$). Estenoses foram observadas concomitantemente aos sialólitos em 15 de 27 casos submandibulares, e 9 desses casos exigiram intervenção adicional, mas novamente, esse resultado não foi significativo: (qui quadrado 0,90, $p = 0,343$). Não foi possível determinar a influência isolada das estenoses nos resultados, pois quando presentes, estas eram sempre acompanhadas de cálculos salivares nos casos incluídos neste estudo, e todas foram dilatadas durante os procedimentos.

O intervalo de tempo sem sintomas para aqueles 18 pacientes que apresentaram recorrência após a sialoendoscopia com insucesso na remoção do sialólito foi registrado. O tempo médio foi de 3 meses (intervalo de 1 a 34 meses). A maioria dos sintomas recorrentes (12 de 15 casos) ocorreu nos primeiros 5 meses de pós-operatório, e metade deles nos primeiros 3 meses (Figura 14).

Figura 14 - Tempo para recorrência dos sintomas após procedimento malsucedido.



4.3 Resultados relacionados ao tratamento

Na análise descrita a seguir, optou-se por estudar as variáveis relacionadas ao tratamento em pacientes apenas com estenoses ductais (sem sialólitos). Um importante resultado, relacionado ao tratamento com uso de corticosteroides orais no pós-operatório foi encontrado. Particularmente, consideramos este resultado o mais importante nessa linha de pesquisa até o momento. Não apenas pelo tratamento estatístico minucioso a que os resultados foram submetidos, mas também pela relevância dos resultados na abordagem ao paciente submetido a sialoendoscopia para tratamento de estenoses ductais. O artigo científico referente a esses resultados foi publicado na revista “Laryngoscope” em 2020(46) (Apêndice 5).

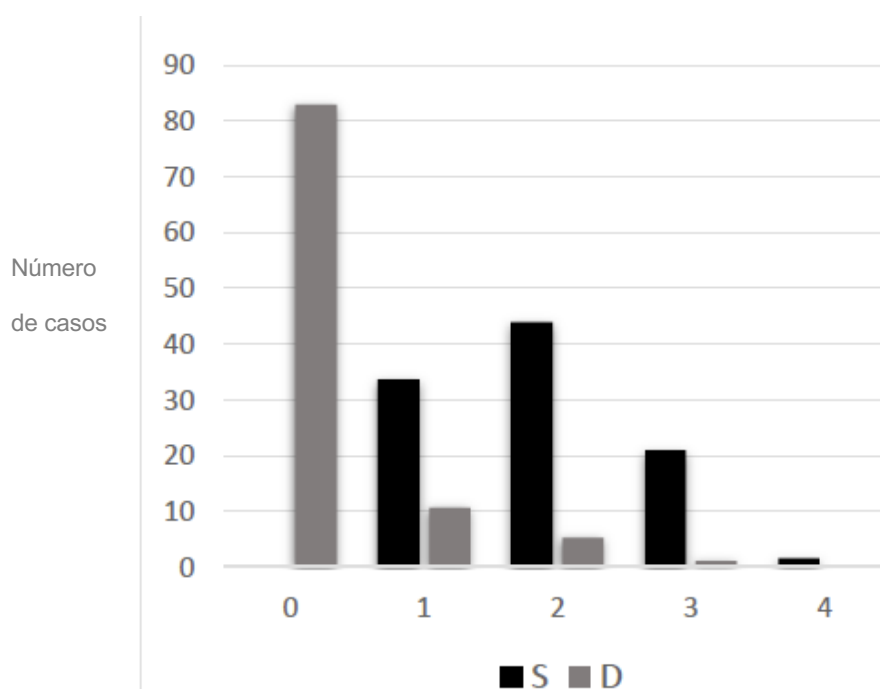
Quando os cirurgiões decidiam por prescrever corticosteroides orais para o período pós-operatório, tais medicamentos foram prescritos da seguinte forma:

- Prednisona 40 mg ao dia por 5 a 7 dias, ou
- Prednisona 40mg ao dia por 7 dias, seguida de uma redução da dose pela metade a cada semana durante 4 semanas.

De 2010 a 2019, 187 procedimentos iniciais (em 142 pacientes) para estenoses foram incluídos. As estenoses foram tratadas em 162 glândulas parótidas (86,6%) e 25 glândulas submandibulares (13,4%); 100 (70,4%) mulheres e 42 (29,6%) homens. Doença bilateral esteve presente em 44 pacientes (31%) e um paciente teve três glândulas (uma submandibular e duas parótidas) operadas no mesmo procedimento. A média de idade foi de 44,5 anos (DP 21,7; mediana 49, variação de 3-83 anos). O tempo mediano de operação foi de 23 minutos (variação de 9-133 minutos) e o tempo mediano de acompanhamento foi de 44 dias (variação de 11-2446 dias). A distribuição para estenose ductal (S) e dilatação do ducto (D) - de acordo com a classificação LSD de Marchal (38) – são mostradas na figura 15.

Neste estudo, foram excluídos todos os pacientes que tiveram uma inserção de stents durante o procedimento endoscópico.

Figura 15 - Distribuição para estenose ductal (S) e dilatação do ducto (D) de acordo com a classificação LSD de Marchal(38).



Corticosteroide oral no período pós-operatório foi prescrito para 48 pacientes (33,8%): 19 pacientes (13,3%) por menos de 7 dias e 29 (20,4%) por mais de 7 dias. Das 187 glândulas incluídas neste estudo, 41 (22%) necessitaram de sialoendoscopia de revisão devido à recorrência dos sintomas. As variáveis que poderiam influenciar a chance de um procedimento de revisão para tratamento de estenoses, durante o acompanhamento, foram estudadas separadamente (ver tabela 7).

Tabela 7 - Associação entre as variáveis estudadas e a necessidade de reintervenção endoscópica.

Variáveis	Teste	Resultado
Idade	Teste U de Mann-Whitney	$p= 0.707$
Gênero	Teste exato de Fisher	$p= 0.443$
Tabagismo	Teste exato de Fisher	$p= 0.750$
Tempo de operação	Teste U de Mann-Whitney	$p= 0.656$
Etnia	Teste de Kruskal-Wallis	$p= 0.791$
Classificação "S" de Marchal	Teste de Kruskal-Wallis	$p= 0.443$
Classificação "D" de Marchal	Teste de Kruskal-Wallis	$p= 0.340$
Síndrome de Sjögren	Teste exato de Fisher	$p= 0.027$
Corticosteroides orais pós-operatórios	Teste de Kruskal-Wallis	$p= 0.019$

Síndrome de Sjögren x necessidade de reintervenção:

Como a análise estatística simples mostrou uma associação estatisticamente significativa entre a Síndrome de Sjögren e a necessidade de reintervenção sialoendoscópica durante o acompanhamento pós-operatório, decidiu-se por realizar uma Regressão Logística Binária. Tal análise mostrou que as estenoses ductais em glândulas de pacientes com síndrome de Sjögren eram 148% mais propensas a precisar de um segundo procedimento durante o acompanhamento, em comparação com pacientes sem esse diagnóstico ($p = 0,029$, OR = 2,484, IC = 1,097 - 5,623). No entanto, os testes Hosmer-Lemeshow e dos coeficientes de modelo de Omnibus nos mostraram que o modelo de análise não estava bem ajustado ($p = 0,033$ e $0,123$ respectivamente) e, portanto, não era confiável. Além disso, a importância da síndrome de Sjögren na análise multivariável desapareceu após o teste de "False Discovery Rate" (FDR), conforme será visto posteriormente na tabela 9.

Corticosteroides orais pós-operatórios x necessidade de reintervenção:

Após a constatação da associação entre essas duas variáveis, a Regressão Logística Binária foi realizada, e mostrou que pacientes que recebem corticosteroides orais no pós-operatório por mais de 7 dias têm 93% menos chance de necessitarem de procedimento de revisão durante o acompanhamento pós-operatório quando comparados com pacientes que não receberam tal medicamento ($p = 0,010$; OR = 0,069, CI = 0,009, 0,526). Testes estatísticos adicionais compararam as variáveis "sem corticosteroides pós-operatórios" com corticosteroides por "menos de 7 dias" e "mais de 7 dias" separadamente. Os resultados (Tabela 8) mostram que os corticosteroides orais prescritos no pós-operatório por mais de 7 dias também reduziram a probabilidade de cirurgia de revisão em 96% quando comparados aos corticosteroides prescritos por menos de 7 dias ($p = 0,006$; OR = 0,038, IC = 0,004, 0,396). Não houve diferença significativa entre os grupos "corticosteroides prescritos por menos de 7 dias" e "sem corticosteroides".

Tabela 8 - Associação entre o uso de corticosteroides orais e a necessidade de reintervenção endoscópica.

Variável	Teste	Resultado	Odds Ratio
“Mais de 7 dias” X “sem esteroides”	Teste exato de Fisher	p= 0.001	
“Mais de 7 dias” X “sem esteroides”	Regressão logística binária	p= 0.011	0.07
“Mais de 7 dias” X “menos de 7 dias”	Teste exato de Fisher	p= 0.004	
“Mais de 7 dias” X “menos de 7 dias”	Regressão logística binária	p= 0.006	0.03
“Menos de 7 dias” X “sem esteroides”	Teste exato de Fisher	p= 0.651	
“Menos de 7 dias” X “sem esteroides”	Regressão logística binária	p= 0.775	1.13

Na análise multivariável, o teste de "false discovery rate" foi executado, e indicou que apenas o uso de corticosteroides por mais de 7 dias (Tabela 9) foi estatisticamente significativo.

Tabela 9 - Análise multivariável utilizando-se o teste "false discovery rate" (FDR)

Variáveis	P	q	m	critério	teste
Esteroides > 7 dias X sem esteroides	.001	.05	11	[(1/11) 0.05] = 0.004545	Significativo .001 < .004545
Esteroides > 7 dias X Esteroides <7 dias	.004	.05	11	[(2/11) 0.05] = 0.009091	Significativo .004 < .009091
Sjögren	.027	.05	11	[(3/11) 0.05] = 0.013636	Não significativo .027 > .013636
Classificação “D”	.340	.05	11	[(4/11) 0.05] = 0.018182	Não significativo .340 > .018182
Classificação “S”	.443	.05	11	[(5/11) 0.05] = 0.022727	Não significativo .443 > .022727
Gênero	.443	.05	11	[(6/11) 0.05] = 0.027273	Não significativo .443 > .027273
Esteroides <7 dias X sem esteroides	.651	.05	11	[(7/11) 0.05] = 0.031818	Não significativo .651 > .031818
Tempo de operação	.656	.05	11	[(8/11) 0.05] = 0.036364	Não significativo .656 > .036364
Idade	.707	.05	11	[(9/11) 0.05] = 0.040909	Não significativo .707 > .040909
Tabagismo	.750	.05	11	[(10/11) 0.05] = 0.045455	Não significativo .750 > .045455
Etnia	.791	.05	11	[(11/11) 0.05] = 0.050000	Não significativo .791 > .050000

Por não haver em nosso serviço um protocolo padrão para prescrição de corticoterapia após sialoendoscopia, foram realizadas análises para determinar se alguma variável influenciou a equipe cirúrgica na prescrição de corticoterapia ou na sua prescrição por mais de 7 dias. Após o teste FDR, nenhuma variável foi significativa para a prescrição de corticosteroides neste estudo (Tabela 10).

Tabela 10 - Análise multivariável (FDR) quanto à prescrição de corticosteroides orais.

VARIÁVEIS	p	q	m	critério	teste
Classificação "D"	.007	.05	9	[(1/9) 0.05] = 0.005556	Não significativo .007 > .005556
Sjögren	.051	.05	9	[(2/9) 0.05] = 0.011111	Não significativo .051 > .011111
Gênero	.180	.05	9	[(3/9) 0.05] = 0.016667	Não significativo .180 > .016667
Tabagismo	.199	.05	9	[(4/9) 0.05] = 0.022222	Não significativo .199 > .022222
Idade	.248	.05	9	[(5/9) 0.05] = 0.027778	Não significativo .248 > .027778
Classificação "S"	.335	.05	9	[(6/9) 0.05] = 0.033333	Não significativo .335 > .033333
Glândula	.636	.05	9	[(7/9) 0.05] = 0.038889	Não significativo .636 > .038889
Tempo de operação	.690	.05	9	[(8/9) 0.05] = 0.044444	Não significativo .690 > .044444
Etnia	.720	.05	9	[(9/9) 0.05] = 0.050000	Não significativo .720 > .050000

A regressão logística multinominal também foi realizada para analisar a relação preditiva entre a variável "D" (Dilatação ductal) e prescrição de corticosteroides, mas singularidades inesperadas foram encontradas na matriz de Hessian e a validade do ajuste do modelo foi incerta. Em seguida, as variáveis "Mais de 7 dias" e "Menos de 7 dias" foram mescladas para analisar se a variável "D" seria um fator preditivo para a prescrição pós-operatória de corticosteroides orais. A variável "D" não teve relação estatística com o tempo de tratamento com corticoide oral (Teste de Kruskal-Wallis; p = 0,452).

5 DISCUSSÃO

A cirurgia endoscópica minimamente invasiva das glândulas salivares maiores é uma técnica relativamente recente(23, 24) e ainda em processo de desenvolvimento e difusão na otorrinolaringologia e cirurgia de cabeça e pescoço. Talvez por esse motivo, muitas das condutas utilizadas nos procedimentos são adotadas de outras especialidades como cirurgia geral, cirurgia torácica e urologia. Procedimentos já comumente utilizados na sialoendoscopia, como inserção de stents, irrigação intraductal com corticosteroides ou prescrição de anti-inflamatórios (corticosteroides ou não) foram “resgatados” de procedimentos realizados em diferentes órgãos, com a justificativa de um conhecimento por analogia, ou “previamente adquirido”(47, 48). Contudo, em vista de uma estrutura histológica e fisiopatologia próprias das glândulas salivares(6, 7), tais procedimentos ainda carecem de comprovação científica nesta especialidade. Por essas razões, o estudo da sialoendoscopia permite o desenvolvimento de diversas linhas de pesquisa, com resultados muitas vezes originais e relevantes.

A pesquisa aqui apresentada foi focada nas recorrências e necessidade de reintervenção endoscópica no período de acompanhamento pós-operatório (recente ou tardio). Apesar da sialoendoscopia ser efetiva no alívio dos sintomas em 85-90% dos casos, e menos de 10% dos pacientes submetidos a este procedimento necessitarem de uma sialadenectomia(2), as recorrências dos sintomas e necessidade de reintervenção endoscópica podem ocorrer em até 24% dos pacientes (35, 49, 50). Tal número não é elevado se compararmos com o número de sialadenectomias, e suas complicações (cicatrizes, lesões de nervo facial, lingual e hipoglosso, etc.) que são evitadas com este procedimento. Contudo, esta linha de pesquisa optou por estudar mais a fundo as possíveis causas destas recorrências, bem como as medidas para reduzir o seu número.

Todas as variáveis foram estudadas de forma conjunta, visto que uma variável poderia interferir nos resultados de outras. Contudo, como forma de facilitar o entendimento e a didática para apresentação, os resultados foram apresentados em 3 grupos diferentes, agrupando separadamente aqueles relacionadas ao paciente, à patologia e ao procedimento.

5.1 Discussão dos resultados relacionados ao paciente:

Nesta pesquisa, utilizamos um questionário de avaliação dos sintomas e interferência na qualidade de vida desenvolvido no nosso serviço, o Manukau Salivary Symptoms Score (MSSS). Esse questionário foi devidamente validado e demonstrou ser uma ferramenta simples e útil para quantificar as queixas do paciente bem como os resultados do tratamento (12). Sintomas como edema, dor, dificuldade para alimentar e falar mostraram interferência significativa na qualidade de vida dos nossos pacientes.

As respostas pré-operatórias a este questionário mostraram que quanto maior o “impacto na qualidade de vida” do paciente com sintomas de sialadenite obstrutiva devido a cálculos salivares, maior a probabilidade de necessidade de reintervenção após um tratamento endoscópico. A cada aumento na escala Likert de 10 pontos [variando de 0 (nenhum) a 10 (extremo)] do questionário MSSS para essa variável, observou-se um aumento de 33,6% na chance de uma reintervenção cirúrgica ser necessária. Variáveis como tamanho, número e localização dos sialólitos não influenciaram nesse resultado.

O estudo publicado pelo nosso grupo em 2021 mostrou que as respostas dos pacientes ao MSSS referentes à dor, dificuldade para alimentar e dificuldade para falar foram significativamente associados aos escores MSSS para interferência na qualidade de vida ($p < 0,001$), sendo a dificuldade para alimentar a maior associação (12). No presente estudo, as análises destas variáveis isoladamente não mostraram associação com um aumento ou redução na necessidade de reintervenção. Somente a variável “impacto na qualidade de vida” se mostrou como preditora deste desfecho.

Concordamos que os resultados de um procedimento cirúrgico podem ser influenciados por diversos fatores ligados à própria patologia, ao paciente ou ao tratamento (3, 32, 37, 51) e que os resultados aqui apresentados não podem ser considerados como “regra” no tratamento de cálculos salivares por via endoscópica. Contudo, tais resultados servem de alerta ao cirurgião durante a avaliação pré-operatória dos seus pacientes. Se os pacientes que apresentam maior impacto na qualidade de vida devido a esta patologia também podem apresentar maior chance de uma reintervenção futura, entendemos que aconselhamento pré-operatório e atenção diferenciada deveriam ser direcionados a estes pacientes durante o tratamento.

5.2 Discussão dos resultados relacionados à patologia:

Fatores que podem ajudar a prever o sucesso / insucesso da sialoendoscopia foram investigados por vários autores (3, 36, 37, 43-45). A fim de prever a chance de sucesso, algoritmos de tomada de decisão foram desenvolvidos - usando o tamanho do cálculo, a posição do cálculo dentro do sistema ductoglandular e características clínicas - para auxiliar na seleção da técnica de intervenção (52). No entanto, observamos em nossa população que em alguns pacientes, após sialoendoscopia malsucedida, os sintomas obstrutivos desaparecem, apesar de cálculos residuais no sistema ductal. Nesses casos, uma abordagem conservadora pode ser considerada no lugar de uma nova sialoendoscopia intervencionista ou excisão imediata da glândula.

Muito poucos estudos relatam resultados de medidas conservadoras após uma sialoendoscopia com insucesso na remoção do sialólito. Isso pode ser explicado por que muitos pacientes podem ser submetidos a um procedimento cirúrgico aberto quando ocorre falha na remoção do sialólito, seja como uma conversão intra-operatória imediata para cirurgia aberta ou como uma segunda operação já programada após o insucesso da remoção do cálculo.

Luers et al. descreveram oito pacientes que tiveram um procedimento sialoendoscópico malsucedido e nenhum tratamento operatório adicional. Destes, quatro relataram melhora sintomática, embora nenhum relatou uma resolução completa dos sintomas(4). Até onde sabemos, nosso estudo é o primeiro a estudar especificamente a resolução dos sintomas de DOGS após um procedimento sialoendoscópico malsucedido.

Nosso estudo evidenciou que 46,7% das sialoendoscopias malsucedidas não exigiram intervenção adicional. O único fator significativo para prever se uma segunda intervenção seria necessária foi a localização mais profunda dos cálculos. Pacientes com cálculos perihilares tiveram 5 vezes mais chance de ter um procedimento endoscópico malsucedido ($p = 0,001$). Se o cálculo for intraglandular, a probabilidade de insucesso aumenta para 8,5 vezes ($p = 0,005$). A chance da necessidade de um procedimento de revisão após uma sialoendoscopia prévia malsucedida aumenta quase 11 vezes se o cálculo for intraglandular ($p = 0,004$). Outros fatores, como tamanho dos cálculos, mobilidade, presença de cálculos múltiplos ou estenose simultânea não foram estatisticamente significativos na nossa amostra. Quando

presente, a recorrência dos sintomas geralmente se manifestou logo no início do seguimento pós-sialoendoscopia; a metade dos pacientes que apresentaram recorrência dos sintomas o manifestaram nos primeiros 3 meses após a cirurgia.

Postulamos que, se a sialoendoscopia falhar na extração do cálculo, vários mecanismos podem ser responsáveis pela resolução dos sintomas. Em nossa série de casos, observamos 5 casos de passagem espontânea subsequente do cálculo para fora do sistema ductoglandular após sialoendoscopia sem sucesso. Dois desses casos tiveram papilotomias realizadas no momento da sialoendoscopia. Esses pacientes relataram um corpo estranho pequeno, duro, semelhante a uma pedra, extrudado para a boca de 1 a 7 meses após o procedimento.

O tamanho residual do cálculo variou de 3 a 9 milímetros. Isso também seria consistente com a observação da localização sendo um fator importante na previsão do resultado, uma vez que os cálculos com base distal são mais propensos a serem extrudados, em comparação com os cálculos com base proximal (3, 36). Alternativamente, um cálculo na área do ducto perihilar ou proximal pode ser desalojado pelo processo de sialoendoscopia, aliviando assim a obstrução dos ductos secundários associados. O mesmo cálculo não seria grande o suficiente para bloquear o ducto principal, resultando em uma obstrução parcial do sistema ductoglandular em comparação com uma obstrução completa pré-existente.

Vários outros efeitos secundários da sialoendoscopia propostos por Harrison(53) também podem mitigar o impacto de um cálculo no ducto e aliviar os sintomas obstrutivos devido à hidro dilatação. A redução (ou ausência) do fluxo salivar devido à atrofia glandular secundária à obstrução crônica também pode contribuir para a resolução dos sintomas. A irrigação com solução salina também pode diluir ou remover a flora bacteriana ascendente dos focos atróficos/fibróticos da glândula para regiões onde a capacidade microbida da glândula é eficaz contra comensais mais virulentos. Finalmente, a dilatação ductal e papilar pode permitir a passagem de pequenos fragmentos de cálculos; alternativamente, os sialólitos aderentes às paredes dos dutos podem ser desalojados e lavados juntamente com plugs proteicos que estariam dentro do ducto.

Todos os pacientes submetidos à sialoendoscopia neste estudo também tiveram irrigação intraductal de rotina com corticosteroide ao final do procedimento (hidrocortisona + solução salina). Este medicamento também pode ter reduzido a inflamação ductal e glandular no período pós-operatório, melhorando o fluxo salivar e

reduzindo os sintomas(54, 55). A prescrição rotineira de antibióticos após o procedimento também pode ter influenciado a resolução dos sintomas a curto prazo, mas não acreditamos que isso explicaria os resultados a longo prazo nesses 46% de pacientes.

Fabie et al. (43) identificou fatores preditivos para remoção malsucedida de cálculos por sialoendoscopia: cálculos submandibulares maiores que 6 mm de diâmetro em tomografias computadorizadas previram a falha na sua remoção e aumento na probabilidade de necessidade de técnicas abertas ou acesso combinado. Da mesma forma, Matsunobu et al. descobriram que o tamanho e a localização do cálculo também foram preditores significativos na necessidade de remoção da glândula submandibular(45). Em nosso estudo, embora tenham sido encontrados diferentes tamanhos de cálculos, essa variável não influenciou no insucesso do procedimento ou na necessidade de revisão. Cox et al. e Kondo et al. mostraram que, para cálculos parotídeos, o tamanho também não foi um fator preditivo(3, 44).

De acordo com estudos anteriores de dissecação em cadáveres (14) a sialolitíase supostamente afeta 1% das glândulas salivares. No entanto, a incidência de pacientes sintomáticos é significativamente menor (de 1 / 5.000 a 1 / 30.000 (14) (5), indicando que a grande maioria dos pacientes com sialólitos não apresentam sintomas ou não considera seus sintomas suficientes para procurar ajuda médica. Assim, consideramos que, na ausência de sintomas pós-operatórios, a indicação de procedimentos adicionais (mesmo os minimamente invasivos) deve ser vista com cautela, e uma conduta conservadora (acompanhamento ambulatorial) poderia facilmente ser discutida com o paciente após uma sialoendoscopia sem sucesso na remoção do sialólito. Essas informações podem auxiliar na decisão e no planejamento do cirurgião em um caso de sialoendoscopia malsucedida.

Os autores entendem que mais estudos são necessários para comparar a função da glândula salivar (atrofia) em pacientes submetidos a procedimentos bem-sucedidos x malsucedidos, e pacientes sintomáticos x assintomáticos, mas este não foi o objetivo deste estudo. Para validar nossos achados, mais estudos com amostras maiores, imagens pós-operatórias para confirmar o status do cálculo e testes para função da glândula seriam apropriados.

5.3 Discussão dos resultados relacionados ao tratamento:

O último grupo de resultados demonstrou as análises das variáveis relacionadas ao tratamento, e um dos resultados é considerado o mais relevante dessa linha de pesquisa até o momento.

Neste estudo, decidiu-se por excluir os pacientes com diagnóstico de sialolitíase, já que a variedade no número, tamanho e localização dos sialólitos, poderia atuar como fator de confusão nas análises. Além disso os diversos tratamentos utilizados na sialolitíase, como laser, micro brocas, litotripsia pneumática, ductoplastia, etc poderiam também interferir nos resultados.

Os corticosteroides reduzem a formação de cicatrizes por diminuir a expressão de mediadores inflamatórios, bem como a síntese de colágeno e glicosaminoglicanos, e sua administração oral tem mostrado bons resultados na redução da recorrência de estenose em outras especialidades cirúrgicas (47, 48, 56). A irrigação intraductal com corticosteroides após sialoendoscopia terapêutica pode reduzir os episódios de sialadenite obstrutiva no período pós-tratamento. No entanto, nenhum estudo avaliou a eficácia da administração de corticosteroides orais, especialmente na redução da necessidade de cirurgia de revisão devido a recorrência dos sintomas obstrutivos(54, 55). Diante disso, decidimos revisar nossa experiência com a administração de corticosteroide oral em pacientes submetidos à sialoendoscopia para o tratamento de sialadenite obstrutiva por estenose ductal.

Os resultados mostram que os corticosteroides orais prescritos por mais de 7 dias no período pós-sialoendoscopia reduziram em 93% a probabilidade de um procedimento de revisão, quando comparados com pacientes que não os receberam ($p = 0,01$; Odds ratio= 0,07, IC = 0,009, 0,526), ou àqueles que receberam corticosteroides orais por menos de 7 dias ($p = 0,006$; OR = 0,038, CI = 0,004, 0,396). A análise multivariável (FDR) desses resultados, em conjunto com de outras oito variáveis, reforçou o uso de corticoide oral no pós-operatório como forte fator prognóstico para a não realização de uma reintervenção sialoendoscópica após o tratamento da estenose do ducto salivar.

As estenoses ductais geralmente se desenvolvem devido a uma lesão (trauma) ou inflamação na parede do ducto. O processo inflamatório gera fibrose que oclui parcialmente o lúmen ductal causando sintomas. Quando ocorre nos ductos salivares, causa dor e edema na glândula afetada, principalmente se o fluxo salivar for

estimulado(37). De acordo com Koch(21, 35), até 75% das estenoses dos ductos salivares estão na glândula parótida. Neste estudo, as estenoses isoladas (sem sialolitíase) foram encontradas em 162 glândulas parótidas (86,6%) e 25 glândulas submandibulares (13,4%), o que confirma a alta incidência de estenoses do ducto parotídeo.

Embora a resposta inflamatória seja um processo normal após o trauma, sua duração e intensidade podem resultar em cicatrizes e estenoses. A sequência de eventos inflamatórios e sintomas é semelhante, independentemente da natureza ou localização da lesão(57). Os anti-inflamatórios, como os corticosteroides, agem interrompendo a síntese ou liberação de mediadores inflamatórios (incluindo prostaglandinas), suprimindo a resposta inflamatória. Os corticosteroides orais têm sido usados com resultados notáveis no tratamento e prevenção de estenose em órgãos tubulares, como traqueia, esôfago e uretra(47, 48, 56). Para estenoses de dutos lacrimais, mais de 20% dos otorrinolaringologistas prescrevem corticoide oral no pós-operatório(58).

Nossos resultados sugerem que o processo inflamatório resultante de trauma ou irritação nas paredes ductais ao se dilatar uma estenose pode levar à formação de estenose recorrente e à necessidade de cirurgia de revisão. Vários estudos publicaram resultados sobre o papel da terapia com corticosteroides intraductais (irrigação ductal com hidrocortisona ou triancinolona) durante o procedimento e seu uso tem sido amplamente adotado (54, 55, 59). Contudo, este é o primeiro estudo prospectivo que avaliou a influência dos corticosteroides orais (no período pós-operatório) na evolução de pacientes submetidos à sialoendoscopia.

A inserção de stents nos ductos das glândulas salivares durante uma sialoendoscopia terapêutica é amplamente aceita e uma variedade de cateteres têm sido usados como stents salivares (sondas de alimentação pediátrica, stents para hipospádia, tubos de silicone, cateteres Firlit-Kluge, cateteres endovenosos, etc.)(60). Quando os cirurgiões observam lesões no ducto salivar (ou em suas estruturas circundantes) que podem predispor à formação de estenose pós-operatória, a inserção de stents por 2-4 semanas pode ser realizada com a intenção de manter um ducto patente enquanto modelam a cicatrização(61). Apesar da carência absoluta de estudos sobre o uso de stents após sialoendoscopia, entendemos (por analogia de outras especialidades) que estes podem reduzir a chance de estenose recorrente no período pós-sialoendoscopia. Os autores optaram por excluir pacientes (22 pacientes,

ou 10%) nos quais um stent foi inserido no ducto salivar após dilatação da estenose, assim, um possível fator de confusão foi excluído de nossa análise.

O papel da sialoendoscopia como tratamento para as manifestações salivares da Síndrome de Sjögren tem sido amplamente estudado. Irrigação e hidro dilatação dos ductos salivares com solução salina ou corticosteroides intraductais mostraram aumento do fluxo salivar junto com redução dos sintomas após o procedimento(62, 63). Em nosso estudo, 23 pacientes (38 glândulas) foram encontrados com manifestações salivares obstrutivas associadas à Síndrome de Sjögren. Como a Síndrome de Sjögren é uma doença autoimune crônica, espera-se que os corticosteroides orais afetem a inflamação, reduzindo seus sintomas(64). No entanto, alguns estudos mostraram que os corticosteroides orais não são indicados ou não melhoraram a função das glândulas salivares na síndrome de Sjögren primária(64, 65). Embora a regressão logística binária tenha mostrado que nossos pacientes com síndrome de Sjögren eram 148% mais propensos a precisar de um novo procedimento de sialoendoscopia em comparação com pacientes sem esse diagnóstico ($p = 0,029$; $OR = 2,484$, $IC = 1,097, 5,623$), a análise multivariável (teste FDR) tornou este resultado não significativo nesta amostra.

O “False Discovery Rate Control” (FDR) é uma abordagem estatística usada na análise de várias hipóteses para identificar erros do tipo I. Um erro tipo I ocorre quando uma hipótese nula é rejeitada incorretamente, identificando assim um resultado falso “significativo”. Quando as hipóteses são testadas simultaneamente, uma correção de teste múltiplo, como FDR, é necessária para ajustar as medidas de confiança estatística com base no número de testes realizados. O resultado geralmente tem maior poder estatístico e menos erros do tipo I. Usando o critério FDR com $q = 0,05$, comparamos sequencialmente o valor p de cada variável (V) em ordem crescente ($V_1, V_2, V_3 \dots$) com $[(V / 11) 0,05]$ (o presente estudo tem 11 variáveis) , começando com $V (1)$. Neste estudo, os valores de p que satisfizeram a restrição foram apenas V_1 (corticosteroides > 7 dias X não corticosteroides) e V_2 (corticosteroides > 7 dias X corticosteroides < 7 dias). V_3 (Sjögren) não satisfez a restrição, conforme visto abaixo:

$$V(1) = 0.001 \leq [(1/11) 0.05] \rightarrow 0.001 \leq 0.004545 \text{ (significativo)}$$

$$V(2) = 0.004 \leq [(2/11) 0.05] \rightarrow 0.004 \leq 0.009091 \text{ (significativo)}$$

$$V(3) = 0.027 \geq [(3/11) 0.05] \rightarrow 0.027 \geq 0.013636 \text{ (n\~{a}o significativo)}$$

A an\~{a}lise das demais vari\~{a}veis pode ser observada nas tabelas 9 e 10.

Para testar a influ\~{e}ncia dos pacientes com diagn\~{o}stico de S\~{i}ndrome de Sj\~{o}gren nos resultados dessa pesquisa, todas as gl\~{a}ndulas com este diagn\~{o}stico foram exclu\~{i}das da amostra e a regress\~{a}o log\~{i}stica bin\~{a}ria foi recalculada. Ainda assim, corticosteroides orais p\~{o}s-operat\~{o}rios por mais de 7 dias reduziram a chance de uma sialoendoscopia de revis\~{a}o em 88% em compara\~{c}\~{a}o com as gl\~{a}ndulas de pacientes que n\~{a}o os usaram ($P = 0,043$; Odds ratio = 0,118, IC = 0,015, 0,938). Ap\~{o}s inserir e controlar a vari\~{a}vel "Sj\~{o}gren" na regress\~{a}o log\~{i}stica bin\~{a}ria com corticosteroides orais, os pacientes que receberam corticosteroides orais no p\~{o}s-operat\~{o}rio por mais de 7 dias tiveram 92,6% menos chance de necessitar de um procedimento de revis\~{a}o durante o acompanhamento ($p = 0,013$, OR = 0,074, CI = 0,010 - 0,573). A vari\~{a}vel "Sj\~{o}gren" n\~{a}o apresentou resultados significativos neste modelo ($p = 0,128$, OR = 1,947, IC = 0,826 - 4,590). Esses resultados confirmam a pequena influ\~{e}ncia da vari\~{a}vel "Sj\~{o}gren" nos resultados dos corticosteroides orais nesse estudo.

Este estudo apresenta limita\~{c}\~{o}es associadas \~{a} falta de uma diretriz padronizada em nosso servi\~{c}o quanto \~{a} decis\~{a}o de se prescrever corticosteroide oral ap\~{o}s sialoendoscopias. Cientes dessa limita\~{c}\~{a}o, estudamos quais vari\~{a}veis poderiam estar associadas \~{a} prescri\~{c}\~{a}o desses medicamentos. A an\~{a}lise prim\~{a}ria mostrou que apenas o grau de dilata\~{c}\~{a}o encontrado no ducto salivar durante o procedimento estava associado \~{a} decis\~{a}o de prescrever corticosteroide oral no p\~{o}s-operat\~{o}rio. A regress\~{a}o log\~{i}stica bin\~{a}ria mostrou que os pacientes com dutos classificadas como D1 e D2(38) eram mais propensos a receber corticosteroides orais do que aqueles com ductos sem dilata\~{c}\~{a}o, mas n\~{a}o influenciaram a dura\~{c}\~{a}o da terapia (ou seja, mais ou menos de 7 dias). No entanto, os testes de adequa\~{c}\~{a}o mostraram que o modelo n\~{a}o estava ajustado. O tempo de opera\~{c}\~{a}o e o grau de estenose n\~{a}o foram determinantes para a prescri\~{c}\~{a}o de corticoides. Considerando esses achados e limita\~{c}\~{o}es, seria necess\~{a}rio realizar um estudo prospectivo randomizado controlado para definir mais claramente o papel dos corticosteroides ap\~{o}s a sialoendoscopia.

Embora este estudo indique um efeito benéfico da prescrição de corticosteroides orais pós-operatórios para pacientes submetidos ao tratamento endoscópico de estenoses do ducto salivar, são necessários mais estudos prospectivos para definir as indicações (e a dosagem ideal) da administração de corticosteroides, e como isso pode impactar no uso de stents. Novos estudos podem analisar o efeito dos corticosteroides orais também no período pré-operatório.

Uma revisão sistemática sobre esse tema foi realizada pelo nosso grupo de pesquisa, e publicada na Revista “The Annals of otology, rhinology, and laryngology” em 2021 (66) (Apêndice 6). Tal revisão mostrou que a maioria dos centros que utilizam corticosteroides orais após tratamento minimamente invasivo dos ductos salivares não apresentam justificativa para a sua prescrição, ou desconhecem os resultados específicos do uso desses medicamentos após a sialoendoscopia.

Os efeitos do uso de corticosteroides orais já foram amplamente estudados em outras especialidades. Contudo, nossa revisão evidenciou a carência de pesquisas sobre a prescrição desses medicamentos após o tratamento minimamente invasivo das glândulas salivares ainda estão atrasadas. Nesse assunto, estudos são frequentemente publicados a respeito do uso intraductal de corticosteroides, mas os resultados com sua administração oral ainda precisam ser mais investigados. O presente estudo foi o primeiro a realizar essa análise, e consideramos estes resultados como mais uma importante contribuição para a melhoria do tratamento endoscópico de glândulas salivares

No entanto, estudos de coorte prospectivos bem delineados com maior acompanhamento pós-operatório ainda são necessários para melhor estabelecer o efeito desses medicamentos nos resultados da sialoendoscopia.

Limitações gerais da linha de pesquisa:

Durante a apresentação dessa linha de pesquisa, identificamos, separadamente, as limitações de cada grupo de variáveis estudadas. Contudo, limitações gerais também devem ser aqui consideradas. As características inerentes de um estudo prospectivo (mesmo que observacional) já dificultam a coleta dos dados, e muitas vezes, uma variável não pode ser analisada por ser muito tarde para incluí-la em um estudo já “em curso”. A perda de dados durante um estudo prospectivo de mais de 10 anos também é um fator limitante. Curiosamente, uma das limitações mais comuns de estudos prospectivos, o abandono do seguimento, não foi frequente nesse estudo. Possivelmente pelas características do sistema de saúde da Nova Zelândia, em que serviços extremamente especializados são também extremamente centralizados. Dessa forma a perda de seguimento de um paciente é rara.

Entendemos que a maior limitação ao estudo da sialoendoscopia está no uso desta técnica em pacientes com sintomas praticamente semelhantes, mas com patologias totalmente diferentes. Apesar da apresentação sintomática ser muitas vezes semelhante, a sialolitíase e a estenose ductal apresentam fisiopatologias e comportamentos totalmente diferentes. Este autor concorda com a literatura ao afirmar que essas duas patologias deveriam ser analisadas separadamente sempre que possível (1, 3, 16). Em todos os estudos realizados nessa tese, estenoses e sialolitíases foram analisadas separadamente, contudo, em algumas situações, mesmo que o número total de casos operados seja elevado, após separarmos as duas patologias e aplicarmos os critérios de exclusão, este número pode se tornar extremamente reduzido. Como exemplo, citamos o estudo sobre sialoendoscopias “sem sucesso” para remoção de sialolito. De um total de 465 procedimentos, encontramos apenas 3 casos em que não possível remover o sialolito da glândula parótida.

A cirurgia endoscópica e minimamente invasiva das glândulas salivares é uma ciência ainda recente, e por essa razão, é um “terreno fértil” para pesquisas. A linha de pesquisa aqui apresentada é uma pequena fração do que tem sido pesquisado nesse campo. Entendemos que mais estudos devem ser feitos analisando variáveis que poderiam “prever” os insucessos do tratamento e reduzir sua incidência. Um estudo prospectivo randomizado analisando o uso de corticosteroides orais pós-operatórios já está sendo desenvolvido, incluindo também pacientes com sialolitíase

em um outro grupo. Um outro estudo analisará o uso destes medicamentos também no pré- e peri-operatórios. Da mesma forma, o questionário MSSS está sendo aplicado no pré- e pós-operatório de todos os pacientes do nosso ambulatório de glândulas salivares. Um estudo prospectivo randomizado analisando o uso de “Stents” em sialoendoscopia ainda não consta na literatura internacional, e é um dos projetos já em desenvolvimento no nosso grupo. Outras linhas de pesquisa, tais como o desenvolvimento de equipamentos cirúrgicos utilizados nesses procedimentos, e simuladores para treinamento em sialoendoscopia também já estão em andamento, e esperamos contribuir mais nessa promissora área em um futuro próximo.

6 CONCLUSÕES:

- 20,4% dos pacientes submetidos à sialoendoscopia para tratamento da DOGS necessitaram de uma reintervenção no período pós-operatório.
- O questionário “Manukau Salivary Symptoms Score” evidenciou que o “impacto negativo na qualidade de vida” no pré operatório é um fator preditor para necessidade de reintervenção após uma sialoendoscopia para tratamento de cálculos salivares.
- A localização perihilar e intraglandular do sialolito foi o fator prognóstico mais significativo, relacionado à patologia, para o insucesso do procedimento inicial, bem como para a necessidade de uma reintervenção no período pós-operatório.
- Quase metade (46,7%) das sialoendoscopias sem sucesso na remoção de sialolitos apresentaram melhora sintomática e não exigiram intervenção adicional, indicando que uma abordagem conservadora pode ser uma opção nestas situações.
- Houve uma redução significativa (93%) na chance de uma reintervenção pós-operatória naqueles pacientes que receberam corticosteroides orais por 30 dias após uma sialoendoscopia para o tratamento de estenoses ductais. Sua prescrição é um fator prognóstico e deve ser indicada para a melhoria dos resultados nessa situação.

REFERÊNCIAS

1. Atienza G, López-Cedrún JL. Management of obstructive salivary disorders by sialendoscopy: a systematic review. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2015;53(6):507-19.
2. Marchal F. *Sialendoscopy : the hands-on-book*. 1st ed. Geneva: ISIAL; 2015. 01-351.
3. Cox D, Chan L, Veivers D. Prognostic factors for therapeutic sialendoscopy. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2018;132(03):275-8.
4. Luers JC, Grosheva M, Reifferscheid V, Stenner M, Beutner D. Sialendoscopy for sialolithiasis: early treatment, better outcome. *Head & neck*. 2012;34(4):499-504.
5. Myers EN, Ferris Robert L. *Salivary Gland Disorders*. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. 127-48.
6. García JJ. *Atlas of Salivary Gland Pathology*. 1st ed. Rochester: Springer Nature B.V.; 2019. 209p.
7. Carlson ER, Ord RA. *Salivary Gland Pathology. Diagnosis and Management*. 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2016. 473-p.
8. Bomeli SR, Schaitkin B, Carrau RL, Walvekar RR. Interventional sialendoscopy for treatment of radioiodine-induced sialadenitis. *The Laryngoscope*. 2009;119(5):864-7.
9. Morton Randall P, Ahmad Z, Giles M. *Symptom oriented otolaryngology : head and neck surgery*. First edition.. ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2017. 1336 p.
10. Grant JCB. *An atlas of anatomy by regions*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1962. 598 p.
11. Albrecht GH. Public domain (copyright free) resources in human gross anatomy. *Journal of the Federation of the American Society for Experimental Biology* 2010;24(S1):827.6-.6.
12. Hardcastle T, Rasul U, de Paiva Leite S, Zheng K, Donaldson G, Ahmad Z, et al. The Manukau Salivary Symptoms Score for Assessing the Impact of Sialendoscopy in Recurrent Obstructive Sialadenitis. *Otolaryngology--head and neck surgery*. 2021:1945998211017444.
13. Ryan W, Plonowska K, Gurman Z, Chang J. One-Year symptom outcomes after sialolithiasis treatment with sialendoscopy-assisted salivary duct surgery. *The Laryngoscope*. 2019;129(2):396-402.
14. Rauch S, Goldmann HM. *Thomas' Oral Pathology*. 1st ed. St. Louis: Mosby; 1970. 997-1003.

15. Jokela J, Haapaniemi A, Mäkitie A, Saarinen R. Sialendoscopy in treatment of adult chronic recurrent parotitis without sialolithiasis. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 2018;275(3):775-81.
16. Delagnes EA, Aubin-Pouliot A, Zheng M, Chang JL, Ryan WR. Sialadenitis without sialolithiasis: Prospective outcomes after sialendoscopy-assisted salivary duct surgery. *The Laryngoscope*. 2017;127(5):1073-9.
17. Jadu FM, Jan AM. A meta-analysis of the efficacy and safety of managing parotid and submandibular sialoliths using sialendoscopy assisted surgery. *Saudi medical journal*. 2014;35(10):1188-94.
18. Koch M, Zenk J, Bozzato A, Bumm K, Iro H. Sialoscopy in cases of unclear swelling of the major salivary glands. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2005;133(6):863-8.
19. Ianovski I, Morton RP, Ahmad Z. Patient-perceived outcome after sialendoscopy using the glasgow benefit inventory. *The Laryngoscope*. 2014;124(4):869-74.
20. Koch M, Zenk J, Iro H. Algorithms for treatment of salivary gland obstructions. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009;42(6):1173-92.
21. Koch M, Iro H. Salivary duct stenosis: diagnosis and treatment. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2017;37(2):132-41.
22. Oliveira TdP, Oliveira INF, Pinheiro ECP, Gomes RCF, Mainenti P. Giant sialolith of submandibular gland duct treated by excision and ductal repair: A case report. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2016;82(1):112-5.
23. Konigsberger R, Feyh J, Goetz A, Schilling V, Kastenbauer E. Endoscopically controlled laser lithotripsy on sialolithiasis. *Laryngo- Rhino- Otologie*. 1990;69(6):322-3.
24. Gundlach P, Scherer H, Hopf J, Leege N, Müller G, Hirst L, et al. [Endoscopic-controlled laser lithotripsy of salivary calculi. In vitro studies and initial clinical use]. *Hno*. 1990;38(7):247-50.
25. Katz P. Endoscopy of the salivary glands. *Ann Radiol (Paris)*. 1991;34(1-2):110-3.
26. Marchal F, Becker M, Dulguerov P, Lehmann W. Interventional sialendoscopy: A targeted problem and its solution. *Laryngoscope*. 2000;110(2):318-.
27. Erkul E, Gillespie MB. Sialendoscopy for non-stone disorders: The current evidence. *Laryngoscope investigative otolaryngology*. 2016;1(5):140-5.
28. Chiesa-Estomba CM, Saga-Gutierrez C, Calvo-Henriquez C, Lechien JR, Cartier C, Mayo-Yanez M, et al. Laser-Assisted Lithotripsy With Sialendoscopy: Systematic Review of YO-IFOS Head and Neck Study Group. *Ear, nose, & throat journal*. 2020:145561320926281-.

29. Nahlieli O, Nakar LH, Nazarian Y, Turner MD. Sialoendoscopy: A new approach to salivary gland obstructive pathology. *Journal of the American Dental Association*. 2006;137(10):1394-400.
30. Marchal F. A combined endoscopic and external approach for extraction of large stones with preservation of parotid and submandibular glands. John Wiley and Sons Inc.; 2015. p. 2430.
31. Su Y-X, Xu J-H, Liao G-Q, Zheng G-S, Cheng M-H, Han L, et al. Salivary gland functional recovery after sialendoscopy. *The Laryngoscope*. 2009;119(4):646-52.
32. Strychowsky JE, Sommer DD, Gupta MK, Cohen N, Nahlieli O. Sialendoscopy for the management of obstructive salivary gland disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(6):541-7.
33. Koch M, Iro H, Künzel J, Psychogios G, Bozzato A, Zenk J. Diagnosis and gland-preserving minimally invasive therapy for wharton's duct stenoses. *Laryngoscope*. 2012;122(3):552-8.
34. Koch M, Iro H, Zenk J. Sialendoscopy-based diagnosis and classification of parotid duct stenoses. *The Laryngoscope*. 2009;119(9):1696-703.
35. Koch M, Künzel J, Iro H, Psychogios G, Zenk J. Long-term results and subjective outcome after gland-preserving treatment in parotid duct stenosis. *Laryngoscope*. 2014;124(8):1813-8.
36. Luers JC, Grosheva M, Stenner M, Beutner D. Sialoendoscopy: Prognostic factors for endoscopic removal of salivary stones. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2011;137(4):325-9.
37. Choi J-S, Choi Y-G, Kim Y-M, Lim J-Y. Clinical outcomes and prognostic factors of sialendoscopy in salivary duct stenosis. *The Laryngoscope*. 2018;128(4):878-84.
38. Marchal F, Chossegras C, Faure F, Delas B, Bizeau A, Mortensen B, et al. Salivary stones and stenosis. A comprehensive classification. *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale*. 2008;109(4):233-6.
39. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1995;57(1):289-300.
40. Nahlieli O, Neder A, Baruchin AM. Salivary gland endoscopy: a new technique for diagnosis and treatment of sialolithiasis. *J Oral Maxillofac Surg*. 1994;52(12):1240-2.
41. Nahlieli O, Baruchin AM. Long-term experience with endoscopic diagnosis and treatment of salivary gland inflammatory diseases. *The Laryngoscope*. 2000;110(6):988-93.
42. Yu CQ, Yang C, Zheng LY, Wu DM, Zhang J, Yun B. Selective management of obstructive submandibular sialadenitis. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2008;46(1):46-9.

43. Fabie JE, Kompelli AR, Naylor TM, Nguyen SA, Lentsch EJ, Gillespie MB. Gland-preserving surgery for salivary stones and the utility of sialendoscopes. *Head & neck*. 2019;41(5):1320-7.
44. Kondo N, Yoshihara T, Yamamura Y, Kusama K, Sakitani E, Seo Y, et al. Treatment outcomes of sialendoscopy for submandibular gland sialolithiasis: The minor axis of the sialolith is a regulative factor for the removal of sialoliths in the hilum of the submandibular gland using sialendoscopy alone. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(4):772-6.
45. Matsunobu T, Kurioka T, Miyagawa Y, Araki K, Tamura A, Niwa K, et al. Minimally invasive surgery of sialolithiasis using sialendoscopy. *Auris, nasus, larynx*. 2014;41(6):528-31.
46. de Paiva Leite SH, Morton RP, Ahmad Z, Marchal F. Do Postoperative Oral Corticosteroids Improve Results After Sialendoscopy for Ductal Stenosis? *The Laryngoscope*. 2020 May;131(5):E1503-E1509.
47. Nonaka K, Ban S, Aikawa M, Yamasaki A, Okuda A, Kounoe T, et al. Electrocautery therapy combined with oral steroid administration for refractory corrosive esophageal stenosis prevents restenosis. *Esophagus*. 2013;10(4):230-4.
48. Gupta S, Roy S, Pal DK. Efficacy of oral steroids after optical internal urethrotomy in reducing recurrence of urethral strictures. *Turkish journal of urology*. 2018;44(1):42-4.
49. Koch M, Iro H, Klintworth N, Psychogios G, Zenk J. Results of minimally invasive gland-preserving treatment in different types of parotid duct stenosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(9):804-10.
50. Eu D, Seng Loh K, Shyang Loh W. Efficacy of Sialendoscopy in the Management of Noncalculi-Related Sialadenitis. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2020;78(6):943-8.
51. Galdermans M, Gemels B. Success rate and complications of sialendoscopy and sialolithotripsy in patients with parotid sialolithiasis: a systematic review. *Oral and maxillofacial surgery*. 2020;24(2):145-50.
52. Foletti JM, Graillon N, Avignon S, Guyot L, Chossegros C. Salivary Calculi Removal by Minimally Invasive Techniques: A Decision Tree Based on the Diameter of the Calculi and Their Position in the Excretory Duct. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2018;76(1):112-8.
53. Harrison JD. Therapeutic ductal injection in chronic sialadenitis is established. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 2017;589-90.
54. Capaccio P, Torretta S, Di Pasquale D, Rossi V, Pignataro L. The role of interventional sialendoscopy and intraductal steroid therapy in patients with recurrent sine causa sialadenitis: a prospective cross-sectional study. *Clinical Otolaryngology*. 2017;42(1):148-55.
55. Lele SJ, Hamiter M, Fourrier TL, Nathan CA. Sialendoscopy With Intraductal Steroid Irrigation in Patients With Sialadenitis Without Sialoliths. *Ear Nose Throat J*. 2019;98(5):291-4.

56. Gouveris H, Karaiskaki N, Koutsimpelas D, Chongolwatana C, Mann W. Treatment for adult idiopathic and Wegener-associated subglottic stenosis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(3):989-93.
57. Becker DE. Basic and clinical pharmacology of Glucocorticosteroids. *Anesthesia Progress*. 2013;60(1):25-32.
58. Chen S, Le CH, Liang J. Practice patterns in endoscopic dacryocystorhinostomy: survey of the American Rhinologic Society. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2016;6(9):990-7.
59. Capaccio P, Canzi P, Torretta S, Rossi V, Benazzo M, Bossi A, et al. Combined interventional sialendoscopy and intraductal steroid therapy for recurrent sialadenitis in Sjögren's syndrome: Results of a pilot monocentric trial. *Clinical Otolaryngology*. 2018.
60. Su CH, Lee KS, Tseng TM, Hung SH. Post-sialendoscopy ductoplasty by salivary duct stent placements. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016; 273(1):189-95.
61. Han PS, Kim Y, Yoo TS, Lee S, Inman JC. Sialodochoplasty Stents: Cost Analysis and Outcomes. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;75(3):536-42.
62. Jager DJ, Karagozoglu KH, Maarse F, Brand HS, Forouzanfar T. Sialendoscopy of salivary glands affected by Sjögren syndrome: A randomized controlled pilot study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016;74(6):1167-74.
63. Karagozoglu KH, Vissink A, Forouzanfar T, Brand HS, Maarse F, Jager DHJ. Sialendoscopy enhances salivary gland function in Sjögren's syndrome: a 6-month follow-up, randomised and controlled, single blind study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(7):1025-31.
64. Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, Daniels TE, Parke A, Brennan MT, et al. *New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease*. W.B. Saunders; 2016. p. 531-51.
65. Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, Macynski AA, Scott J, Fletcher D, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 11(2):149-56.
66. Donaldson G, de Paiva Leite S, Hardcastle T, Ahmad Z, Morton RP. The Need for Studies on Oral Corticosteroids After Sialendoscopy for Obstructive Salivary Gland Disease: Systematic Review. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2021 Sep 7:34894211045262-.

APÊNDICES

Apêndice 1 - Aprovação do comitê de ética em pesquisa do Counties Manukau District Health Board.

Ko Awatea Research Office
 Counties Manukau District Health Board
 Level 2 | Support Building 30
 Middlemore Hospital, 100 Hospital Road, Otahuhu
 Private Bag 93311, Auckland 1640
 cmdhb.org.nz | koawatea.co.nz | T: +64 9 276 0044 | Ext: 8279



Research Protocol - 2261



Protocol 2261

COVER PAGE

DATE <i>If amended later- needs to be updated with revision date</i>	VERSION NUMBER
STUDY TITLE	<i>Patient-based outcomes following Sialendoscopy</i>
Short title	<i>Sialendoscopy outcomes</i>

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Name	R P Morton	Title	Prof
Institution	CMH	Department	ORL
Phone	2760044 ext 4772	Email	Randall.morton@middlemore.co.nz

OTHER INVESTIGATOR(S)

(1) Name	Kim Youn Jun, Medical Student	Title	
Institution		Department	ORL
Phone		Email	jykay213@gmail.com

Please copy this section to add additional investigators

NB: IF YOU ARE INVOLVED IN SPONSORED RESEARCH, THE CVS OF ALL PERSONNEL CONCERNED ARE REQUIRED.
 See the additional information section for a link to the standardised NZ RS&T-CV template.

A) Project summary / Abstract (provides an overview of the study)

Rationale

Sialendoscopy was developed 15-20 years ago as both a diagnostic and therapeutic procedure. It was adopted in CMH 6 years ago, as an innovative procedure, and remains the only site in NZ where sialendoscopy is available.

The patient perceived outcomes from therapeutic sialendoscopy and the identification of subgroups that benefit most have not been clearly defined in the literature, although CMH has reported a high degree of patient perceived overall benefit using the GBI measure (Janovski et al, 2014) which has recently been validated in an independent report from Denmark (Meier et al, 2015).

Diagnostic Sialendoscopy is used for salivary gland dysfunction disorders; it can be essential to the identification of specific ductal pathology, as clinical and radiological assessments are often



Protocol 2261

Ko Awatea Research Office
 Counties Manukau District Health Board
 Level 2 | Support Building 30
 Middlemore Hospital, 100 Hospital Road, Otahuhu
 Private Bag 93311, Auckland 1640
 cmdhb.org.nz | koawatea.co.nz | T: +64 9 276 0044 | Ext: 8279

KO AWATEA
 Health System Innovation and Improvement



indeterminant. Therapeutic sialendoscopy then may ensue. We hope to identify how to predict which patient presentations may benefit most from these techniques.

B) Background / Rationale

There is very little information regarding patient-based outcomes following sialendoscopy. No longitudinal studies have been reported; most studies use observer-based outcomes. This study would be the first to report results in the light of pre-operative symptoms.

1. Aubin-Pouliot A, et al. Laryngoscope 2015
2. Meier BA, et al, Laryngoscope 2015
3. Janovski I, et al, Laryngoscope 2014

APPROVED

Protocol 2261

C1) Aims and Objectives

Primary Objective: To review patient-perceived outcomes after sialendoscopy, and to identify what subjectively matters most for the patients.

Secondary Objective: To identify patient subgroup(s) that may benefit most from the procedure.

C2) Hypotheses

Include a statement of hypotheses being tested for scientific research (often not necessary for audit-orientated/descriptive research activities).

D) Methodology We recommend consulting a biostatistician to complete this section.

- o Study design / type:
Prospective Observational study
- o Participants:
 - Patients undergoing sialendoscopy, as identified in outpatient clinic, at the time of completing the SACPAC
- o Outcomes:
 - Primary outcomes
 1. Swelling symptom
 2. Pain scores
 - Secondary outcomes
 1. rated life enjoyment in relation to salivary symptoms
 2. Patient symptom scores by diagnostic group
 - Sample size calculations:
Primary outcome –swelling

APPROVED

Protocol 2261

Ko Awatea Research Office
 Counties Manukau District Health Board
 Level 2 | Support Building 30
 Middlemore Hospital, 100 Hospital Road, Otahuhu
 Private Bag 93311, Auckland 1640
 cmdhb.org.nz | koawatea.co.nz | T: +64 9 276 0044 | Ext: 8279

KO AWATEA
 Health System Innovation and Improvement



Based on the pilot data, 92.2% patients had swelling symptom before surgery and 26.6% of these patients had swelling after surgery. There are 65.6% patients who had swelling before surgery and the symptom dissolved after surgery (p10); no patients started with swelling and obtained swelling after surgery (p01). According to this

information, we assumed in the patient populations, there will be 0.5% patients started with swelling and obtain swelling after surgery, and 66% patients will have swelling before surgery and with symptom resolved. The power procedure indicates that 64 patients will have > 90% power to detect the difference in discordance (p01 and p10), by using McNemar test for frequency distribution in binary outcome of pair samples.

The POWER Procedure
 McNemar Exact Conditional Test

APPROVED

Protocol 2261

Fixed Scenario Elements	
Distribution	Exact conditional
Method	Exact
Discordant Proportion Difference(p01-p10)	-0.61
Total Proportion Discordant(p01+p01)	0.66
Number of Pairs	64
Number of Sides	2
Null Ratio of Discordant Proportions	1
Nominal Alpha	0.05

Computed Power

Actual Alpha Power

0.0356 >.999

Primary outcome: Pain score

Based on the pilot data, the distribution of difference in pain score (post – pre-surgery) are normal distributed with mean 3.3 and standard deviation 2.7. To achieve an accuracy level in the estimation for difference in the mean score to be within 0.5 (mean \pm 0.5), 138 patients will be required. This sample size is not adjusted for missing as there are 100% completed data in the pilot study.

APPROVED

Protocol 2261

Ko Awatea Research Office
 Counties Manukau District Health Board
 Level 2 | Support Building 30
 Middlemore Hospital, 100 Hospital Road, Otahuhu
 Private Bag 93311, Auckland 1640
 cmdhb.org.nz | koawatea.co.nz | T: +64 9 276 0044 | Ext: 8279



Protocol 2261

Fixed Scenario Elements	
Distribution	Normal
Method	Exact
CI Half-Width	0.5
Standard Deviation	2.7
Nominal Prob(Width)	0.95
Number of Sides	2
Alpha	0.05
Prob Type	Conditional

Computed N Total

Actual Prob(Width) N Total

0.951 138

- o Procedure
 - Patients will be managed in the normal way. The only variation will be that their symptoms before and after treatment will be documented and analysed.
 - Patients will be asked to fill in the symptom check-list before surgery and at 4-6 weeks post-op
 - No additional patient attendances will be involved
 - Variables: Patient demographics, pathology, and surgical details
 - Analysis plan –
 - Frequency analysis of pre/post op symptoms by gland, gender and pathology
 - differences in life enjoyment by gland, pathology and gender, using a parametric or non parametric paired sample test.
 - comparison of pre-post op symptom scores, for gland, pathology and gender, using paired t-test
 - Discordance in swelling symptom will be analysed by logistic regression.
 - differences in pain score, life enjoyment rating by symptom (swelling, pain, dryness) will be analysed by linear regression analysis



Protocol 2261

Ko Awatea Research Office
 Counties Manukau District Health Board
 Level 2 | Support Building 30
 Middlemore Hospital, 100 Hospital Road, Otahuhu
 Private Bag 93311, Auckland 1640
 cmdhb.org.nz | koawatea.co.nz | T: +64 9 276 0044 | Ext: 8279

KO AWATEA
 Health System Innovation and Improvement



Protocol 2261

Appendices:

- Patient symptom questionnaire

E) Ethics and safety

Participant safety – physical, emotional;
 Informed consent;
 Confidentiality; anonymity using NHI; *secure computer access to database*
 Data storage / protection; *secure computer access to database*
 Safety monitoring – how will adverse events be reported; *Not relevant*
 Relevant consultation – Maaori Research Review Committee / other; *not relevant*
 HDEC (Health and Disability Ethics Committee) approval where required. *Not required*

F) Project Management

Participating site(s) and persons;
 Responsibilities / tasks of each;
 Data ownership;
 Risk management of project.

G) Timetable

Outline from planning to completion and write up.

F) Resources

Specify resource implications of study (cost / space / time);

G) Research Output

Outline the anticipated outcome of the study.
 How will results be disseminated? E.g. publications, conferences, departmental seminars etc.

Appendix 1: Patient Symptom Questionnaire

Indicate the severity of pain you experience:	(LAS) 0 none, 1-3 slight, 4-6 moderate, 7-9 severe, 10 extreme
I have difficulty with oral dryness:	0 no / 1 yes ---
I have difficulty with oral stickiness:	0 no / 1 yes ---
I have experienced recurrent swelling	0 no / 1 yes ---
I have had taste disturbance:	0 no / 1 yes ---
I am experiencing difficulty eating	(LAS) 0 none, 1-3 slight, 4-6 moderate, 7-9 severe, 10 extreme
I am experiencing difficulty with talking	(LAS) 0 none, 1-3 slight, 4-6 moderate, 7-9 severe, 10 extreme
My condition interferes with my ability to enjoy life:	(LAS) 0 none, 1-3 slight, 4-6 moderate, 7-9 severe, 10 extreme



Protocol 2261

Ko Awatea Research Office
Counties Manukau District Health Board
 Level 2 | Support Building 30
 Middlemore Hospital, 100 Hospital Road, Otahuhu
 Private Bag 93311, Auckland 1640
cmdhb.org.nz | koawatea.co.nz | T: +64 9 276 0044 | Ext: 8279



ADDITIONAL INFORMATION

CV template (standardised NZ RS&T-CV) can be accessed via the Ministry of Business, Innovation & Employment website: <http://www.msi.govt.nz/get-funded/research-organisations/2012-investment-round/appdocs/>

Egyptian Group for Surgical Science & Research:

<http://www.ess-eg.org/pages/groups/surgical/publications/1-how.pdf>

Epiet (2005) How to Write a Study Protocol: <http://www.docstoc.com/docs/432932/How-to-write-a-clinical-study-protocol>

Guideline for Good Clinical Clinical Practice E6(R1), ICH Harmonised Tripartite Guideline Section 6 'Clinical Trial Protocol and Protocol Amendments. <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

Manar Mohamed Moneer – How to Write a Study Protocol: <http://www.nci.cu.edu.eg/lectures/monday2006/23-4/How%20to%20Write%20a%20Protocol.pdf>

NZ Health and Disability Ethics Committee application form: can be accessed via their website

<http://www.ethics.health.govt.nz/> or directly via the Online Forms for NZ Research website

<https://www.ethicsform.org/Nz/SignIn.aspx>

Singh, S, et al (2005) NTI bulletin: <http://medind.nic.in/nac/t05/i1/nact05i1p5.pdf>

WHO Recommended format for a research protocol:

http://www.who.int/rpc/research_ethics/guide_rp/en/index.html



Protocol 2261

Apêndice 2 - "Manukau Salivary Symptoms Score". (Publicado na Revista "Otolaryngology – Head and Neck Surgery" da Academia Americana de Otorrinolaringologia, 2021).

Date:

Pre-op:

Post-op:

Affix patient's identification label here

Manukau Salivary Symptom Score

We would like to know more about your salivary gland symptoms and how it affects various aspects of your daily life. There are no right or wrong answers, and only you can provide us with this information.

Please rate the statements below. **Draw a mark** on the number that describes how your condition has affected various aspects of your daily life.

Thank you for your participation and do not hesitate to ask for assistance.

1. Indicate the **severity of pain** you experience as a result of your condition:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
None Extreme

2. Indicate the **severity of swelling** you experience as a result of your condition:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
None Extreme

3. I have **difficulty eating** as a result of my condition:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
None Extreme

4. I have **difficulty with talking** as a result of my condition:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
None Extreme

5. How the above factors interfere with my ability to **enjoy life**:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
None Extreme

To be completed by the surgeon:

Submandibular	<input type="checkbox"/>	Right	<input type="checkbox"/>	Stone	<input type="checkbox"/>
Parotid	<input type="checkbox"/>	Left	<input type="checkbox"/>	Stenosis	<input type="checkbox"/>
		Bilateral	<input type="checkbox"/>	Other	<input type="checkbox"/>

L ___ S ___ D ___


Date of the procedure:

Apêndice 3 - Artigo já submetido para publicação na Revista "European Archives of Oto-Rhino-Laryngology".

European Archives of Oto-Rhino-Laryngology
IMPACT ON QUALITY OF LIFE IN OBSTRUCTIVE SIALADENITIS PREDICTING
OUTCOMES AFTER SIALENDOSCOPY.
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	EAOR-D-21-02575
Full Title:	IMPACT ON QUALITY OF LIFE IN OBSTRUCTIVE SIALADENITIS PREDICTING OUTCOMES AFTER SIALENDOSCOPY.
Article Type:	Head & Neck (Original Article)
Keywords:	Salivary Gland Disease, Endoscopy, Sialadenitis, patient reported outcome measures, sialendoscopy.
Corresponding Author:	Sandro de Paiva Leite, M.D Counties Manukau District Health Board Auckland, NEW ZEALAND
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Counties Manukau District Health Board
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Sandro de Paiva Leite, M.D
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Sandro de Paiva Leite, M.D Marcelo Magaldi Ribeiro de Oliveira, M.D, PhD Zahoor Ahmad, MBBS, MS, FRACS Randall P Morton, MB, FRACS, MSc, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	<p>Purpose: Sialendoscopy is a minimally invasive procedure considered a paradigm shift in the treatment of obstructive sialadenitis. However, it shows an average need for revision procedure in up to 24% of operated cases. This study analyzed whether patient-related variables could predict the need for a revision during postoperative follow-up.</p> <p>Methods: From 2012 to 2020, this prospective comparative study analyzed demographic data as well as preoperative responses to the "Manukau Salivary Symptoms Score" (MSSS) questionnaire as predictors of the need for a revision procedure due to symptoms recurrence.</p> <p>Results: 188 sialendoscopies (39.4% for stones / 60.6% for stenoses) in 112 parotid (59.6%) and 76 submandibular glands (40.4%) were included in this study. Forty patients (21.3%) required a revision procedure. The variable "Impact on quality of life" in the preoperative period of patients with sialoliths showed that the likelihood of a revision procedure increases by 33.6% with each increase in the 10-point Likert scale presented in the MSSS (p = 0.010, OR = 1,336, CI = 1.071 to 1.667). This finding was not influenced by the location of the sialolith in the duct (p = 0.415), size (p = 0.058) or number of stones (P = 0.476). Other demographic variables related to the patient showed no association with the need of a revision procedure.</p> <p>Conclusion: Further studies should be performed to exclude the influence of other variables on the results; however, special attention should be given to patients who report a greater pre-operative impact on quality of life due to sialolithiasis.</p>

Patient Outcomes After Unsuccessful Endoscopic Sialolith Extraction

Kevin Tiankai Zheng, MBChB; Sandro de Paiva Leite, MD ; Brian William Yeom, MBChB;
Tim Hardcastle, MBChB; Zahoor Ahmad, MBBS, MS, FRACS, FACS;
Randall P Morton, MB, BS, MSc, PhD, FRACS, FRCSEd

Objective/Hypothesis: To evaluate clinical outcomes following failed endoscopic extraction of salivary calculi and to assess any relation between clinical outcome and calculi location, number, size, and mobility. If sialendoscopy fails to extract the calculus, subsequent spontaneous passage of the calculus out of the ductoglandular system or secondary effects of sialendoscopy could mitigate the clinical impact of a residual sialolithiasis.

Study Design: Prospective observational study.

Methods: Prospective comparative study of endoscopic procedures for sialolithiasis performed in the Manukau Surgery Center, in Auckland, New Zealand, from 2010 to 2020. The recurrent symptoms and the variables related to the need for additional surgical intervention for salivary calculi were analyzed.

Results: Among the 465 sialendoscopy procedures, 154 (33.1%) were for obstructive sialolithiasis. Among these, there were 30 (19.4%) with unsuccessful stone extraction with re-operation for these failures performed in 14 of the 27 failed submandibular cases (52%) and 2 of the 3 parotids (66.7%). Location of calculi was a significant factor in predicting the need of further surgery. Patients with perihilar stones were 5 times more likely to have a failed procedure ($P = .001$). If the stone was intraglandular, the likelihood increased to 8.5 times ($P = .005$). The likelihood for a revision procedure increased almost 11 times if the stone was intraglandular ($P = .004$). Calculi size, mobility, multiple calculi, and presence of concurrent stenosis did not correlate with need for further surgery.

Conclusions: A significant proportion of "failed" sialendoscopy did not require further intervention. Stone location was a significant factor in predicting a failed procedure and the need for re-intervention.

Key Words: Sialendoscopy, salivary gland, salivary calculi, endoscopy, treatment failure.

Laryngoscope, 00:1-5, 2021

INTRODUCTION

Sialolithiasis is the leading cause of unilateral obstructive salivary gland disease (OSGD), with reported incidence of 1/10,000 to 1/30,000.¹ In recent years, both parotid and submandibular calculi have been managed endoscopically (Sialendoscopy) with minimally invasive gland-preserving techniques. Prior to 1994, when rigid diagnostic and therapeutic sialendoscopy were developed,² open procedures such as sialadenectomy or transoral sialolithotomy were often required. Endoscopic removal of sialoliths have been reported to be successful in 71% to 90%²⁻¹⁰ of cases. Factors that may help to predict successful sialendoscopy have been investigated by several authors.¹¹⁻¹⁷ To predict the chance of success, decision-making algorithms have been developed—using stone size, stone position within the ductoglandular system, and clinical characteristics—to assist selection of interventional technique.¹⁸ However, we have

observed in our population that in some patients, following unsuccessful sialendoscopy, the obstructive symptoms resolve, despite residual calculi in the ductal system. In such cases a conservative approach could be considered instead of repeating interventional sialendoscopy or gland excision.

Very few studies report outcomes of conservative measures after a failed sialendoscopy. This may be explained because many patients may undergo an open surgical procedure when failure occurs, either as an immediate intraoperative conversion to open surgery or as a second operation. Luers et al. described eight patients who had a failed sialendoscopic procedure and no further operative management. Of these, four reported symptomatic improvement, although none reported a complete resolution in symptoms.¹² To our knowledge, our study is the first to specifically study symptom resolution of OSGD following an unsuccessful sialendoscopic procedure.

MATERIALS AND METHODS

A prospective comparative study of all interventional sialendoscopic procedures for OSGD due to sialolithiasis performed in the Manukau Surgery Center from 2010 to 2020. Patients with just stenoses were excluded from this study. Ethical approval was obtained from the Counties Manukau Health Research Committee (Research Registration Number 2261).

Unsuccessful sialolithiasis retrieval was defined by:

From the Department of Otolaryngology—Head and Neck Surgery (K.T.Z., S.D.P.L., B.W.Y., T.H., Z.A., R.P.M.), Manukau Super Clinic, Counties Manukau District Health Board, Auckland, New Zealand; Middlemore Clinical Trials (S.D.P.L.), Auckland, New Zealand.

Editor's Note: This Manuscript was accepted for publication on November 02, 2021.

The authors have no financial relationships or conflicts of interest to disclose.

Send correspondence to Sandro de Paiva Leite, MD, Department of Otolaryngology—Head and Neck Surgery, Manukau Super Clinic, Counties Manukau District Health Board, P.O. Box 98743, South Auckland Mail Center, Auckland 2241, New Zealand. E-mail: sandropleite@gmail.com

DOI: 10.1002/lary.29943

- Failure to remove the stone completely, resulting in residual calculus in the ductal system.
- Failure to visualize a stone identified on preoperative imaging (when the stone could not be reached with the sialo endoscope during the procedure) or.
- Failure to removal all stones identified on preoperative imaging in the setting of multiple stones.
- Failure to perform a combined approach, as described by Marchal,¹⁹ due to the depth of the sialolith or inability to palpate it.

A revision procedure was offered if a patient had persistence or recurrence of the obstructive symptoms. The Manukau Salivary Symptoms Score questionnaire was also used to quantify the results.²⁰

Data for independent variables were prospectively collected including patient demographics, sialolith characteristics, such as size, number, and location within the ductoglandular system (Figure 1). Presence of multiple calculi, and degree of concurrent ductal stenosis were also collected. Sialolith characteristics and location were determined by preoperative computed tomography scanning and confirmed with intraoperative findings. Stones were preoperatively classified as intraglandular when computed tomography showed that they were located within the glandular parenchyma or in the tertiary branches of the salivary ducts. Dependent variables included recurrence of obstructive symptoms and the need for further surgical intervention. Statistical analyses were performed using IBM SPSS[®] Statistics 26 software. Pearson's chi-square test was used for the comparison with $P < .05$ considered significant. Odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) was used to quantify effect sizes for statistically significant findings. Mann-Whitney U test, for non-parametric data was used in univariate analyses of continuous variables. Binary logistic regression was used to describe the relationship between a set of predictors and a binary response. Numerical data were presented as mean, median, range, and standard deviation (SD).

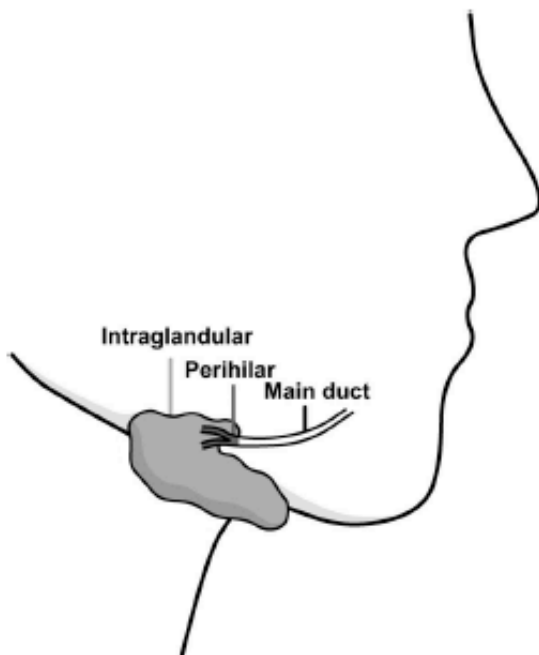


Fig. 1. Location of calculi within the submandibular ductoglandular system.

Surgical Technique

All patients underwent general anesthesia with nasotracheal intubation. Papilla dilatation was performed using sialendoscopic serial dilatory probes of increasing diameter. A punctum dilator was also used, and a mini papillotomy was performed, if necessary, to facilitate delivery of a calculus. The 1.3-mm "all-in-one" (Marchal/Karl Storz) sialendoscope was employed, using a guidewire where required. Continuous irrigation with isotonic saline was used to aid dilatation and visualization of the ductal system and the presence of stones and stenosis was recorded. Small stones (<3 mm) were usually retrieved with a wire basket. Large stones requiring fragmentation were drilled using a micro-burr or fragmented with Laser or Intraductal Pneumatic Lithotripsy (Stone Breaker[®]). Stenoses were dilated with the endoscope or intraductal dilators. Ductal stents were inserted at completion of the procedure if risk of postoperative stenosis was deemed to be high. Finally, the ductal system was irrigated with 10mls of a solution of 50 mg of hydrocortisone and saline, and postoperative oral antibiotics were routinely prescribed for 1 week.

RESULTS

A total of 465 sialendoscopy procedures were performed between 2010 and 2020. Of these, 154 (122 submandibular

TABLE 1.
Sialolith characteristics of patients who had unsuccessful sialendoscopic calculi extraction versus successful sialendoscopic calculi extraction.

	Unsuccessful (%)	Successful (%)
Submandibular gland		
Total (n)	27	95
Location		
• Main duct	33.3%	81.1%
• Perihilar	44.4%	15.8%
• Intraglandular	22.2%	3.1%
Size		
• Less than 4 mm	18.5%	15.8%
• 4–8 mm	70.5%	58.9%
• More than 8 mm	11%	25.3%
Mobility		
• Not visualized	14.8%	0%
• Mobile	22.2%	37.9%
• Non-mobile	63%	62.1%
Multiple calculi	18.5%	36.8%
Concurrent stenoses	55.6%	50.5%
Parotid gland		
Total	3	29
Location		
• Main duct	100%	87.5%
• Perihilar	0%	8.3%
• Intraglandular	0%	4.2%
Size		
• Less than 4 mm	0%	20.7%
• 4–8 mm	100%	62.1%
• More than 8 mm	0%	17.2%
Mobility		
• Not visualized	66.7%	0%
• Mobile	0%	55.2%
• Non-mobile	33.3%	44.8%
Multiple calculi	33.3%	6.9%
Concurrent stenoses	100%	58.6%

TABLE 2.

Proportion of sialolith location in patients who had a "failed" procedure and those who needed further revision sialendoscopy.

	"Failed" procedure	Need of revision after "Failed" procedure	Proportion (%)
Main duct	12	6	50.0
Perihilar	12	4	33.3
Intraglandular	6	6	100.0
Total	30	16	53.3

salivary glands and 32 parotid glands) were specifically for stone retrieval. Overall success rate was 80.5% (124/154). Failure occurred in 3/32 parotid glands (9.3%) and 27/122 submandibular glands (22.1%).

Median age of patients was 47 years (SD 17.7) with no significant difference in groups who had successful or failed sialendoscopic calculi removal ($P = .427$).

The sialolith characteristics, according to whether or not stone extraction was successful, are summarized in Table 1. Of the total 30 "failed" sialendoscopy cases, symptoms recurred in 18 cases (60%) and a further operation was required in 16 cases (53.3%).

The overall median follow-up was 117 days (range 14–912). When we excluded the "Parotid" cases, this value does not change significantly (119 days). Of the 27 "failed" submandibular sialendoscopy cases, a papillotomy was performed in 6 cases and a stent was used in 1 case. Three patients underwent papillotomy during the first "failed" sialendoscopy and another 3 during the revision procedure. Symptoms recurred postoperatively in 16 of 27 (59.2%) submandibular cases and in 2 of 3 (66.7%) parotid cases. A further operation was required in 14 (52%) of the 27 failed submandibular sialendoscopy cases; the other 13 (48%) did not require a further surgery, as symptoms had resolved completely. At time of

revision surgery, 6 cases had calculi encountered, 3 had debris, and 5 cases had associated stenoses of the duct. Of the 3 "failed" parotid cases, 2 (66%) required further surgery. At the time of revision surgery, a calculus was encountered with concomitant stenosis of the duct. All stenoses were S1 or S2 type (diaphragmatic or unique segmental) according to Marchal's classification.²¹ Such stenoses were distal and close to the stone site and all were readily dilated as part of the sialendoscopy procedure, allowing adequate visualization of the stone. Only one "submandibular" patient required stent insertion. A 3.5 French pediatric feed tube was inserted at completion of the procedure. The stent was removed after 2 weeks. No papillotomy or stent insertion was performed in any of the 3 failed parotid cases.

Location

Table 2 shows the initial stone location in patients who had a "failed" procedure and those who needed revision sialendoscopy. In this study, the Kruskal-Wallis test showed a significant relationship of the "calculi location" variable with "failed procedure" ($P = .000$) and "revision procedure" ($P = .014$). Binary logistic regressions were then performed, and the results showed that patients with perihilar stones were five times more likely to have a "failed" procedure ($P = .001$, OR = 6.0, CI = 2–17) when compared with patients with sialoliths in the main duct. If the stone was intraglandular, the likelihood increased to 8.5 times ($P = .005$, OR = 9.5, CI = 1.9–46.6). Only 50% of patients who had "failed" stones removal from the main duct required a revision procedure. If the stones were in the perihilar region, this reduced to 33.3%. Logistic regression showed that the likelihood for a revision procedure increased almost 11 times if the calculus was intraglandular ($P = .004$, OR = 12, CI = 12.2–64.2).

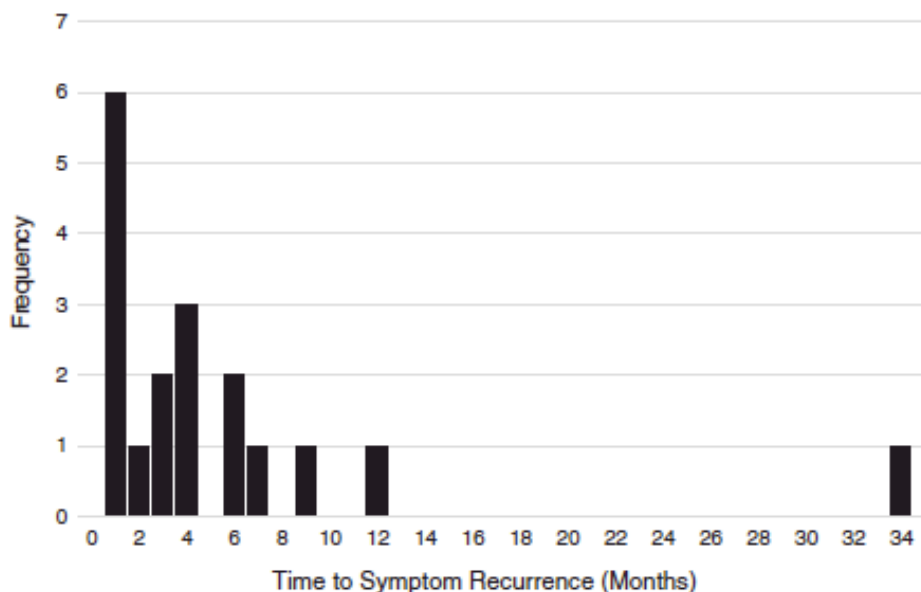


Fig. 2. Time to symptom recurrence following unsuccessful sialendoscopy in months.

Calculus size

Calculi size has been one of the most significant reported factors predicting success for sialendoscopic stone extraction.¹¹⁻¹⁷ In this study, calculi size was divided into three groups: Smaller than 4 mm, between 4 and 8 mm, and larger than 8 mm. The analyses showed no relationship between stone size and need for revision procedure (chi square 3.22, $P = .200$).

Other variables were analyzed such as presence of multiple calculi, mobility, or presence of concurrent stenosis, but there was no significant relationship with the need for further intervention. Multiple calculi occurred in five cases, four of whom required further intervention; however, given the small numbers, the result did not reach significance (chi square = 1.95, $P = .163$). Stenoses were noted in 15 of 27 submandibular cases, and 9 of those cases required further intervention, but again, this result was not significant (chi square 0.90, $P = .343$). Influence of stenoses could not be completed, as they were accompanied by salivary stones, and all were dilated during the procedures.

Time to symptom recurrence was also recorded for cases requiring further invention. The median time was 3 months (range 1-34 months). Most of the recurrent symptoms (14 of 18 cases) occurred within the first 6 months postoperatively, and half of them within the first 3 months. (Figure 2).

DISCUSSION

This study has found that 46.7% of "failed" sialendoscopy did not require further intervention. The only significant factor in predicting whether a further intervention would be required was calculi location. Patients with perihilar stones were five times more likely to have a failed procedure ($P = .001$). If the stone was intraglandular, the likelihood increased to 8.5 times ($P = .005$). The likelihood for a revision procedure increased almost 11 times if the stone was intraglandular ($P = .004$). Other factors such as calculi size, mobility, presence of multiple calculi, or concurrent stenosis did not correlate with outcome. Symptom recurrence was found to usually occur early on following sialendoscopy; half of the patients that experienced symptom recurrence did so within the first 3 months following surgery.

We postulate that if sialendoscopy fails to extract the calculus, several mechanisms could be responsible for the resolution of symptoms. In our case series, we did note five cases of subsequent spontaneous passage of the calculus out of the ductoglandular system following unsuccessful sialendoscopy. Two of these cases had papillotomies performed at the time of sialendoscopy. These patients reported a small, hard, stone-like foreign body extruding into the mouth from 1 to 7 months following their procedure. Residual stone size ranged from 3 to 9 mm. This would also be consistent with the observation of location being an important factor in predicting outcome, given distally based calculi are more likely to be extruded, compared to proximally based calculi. Alternatively, a stone in the perihilar or proximal duct area can

be dislodged by the sialendoscopy process, thus alleviating the obstruction of the associated secondary ducts. The same calculus would not be large enough to block the main duct, resulting in a partial obstruction of the ductoglandular system compared to a pre-existing complete obstruction.

Multiple other secondary effects of sialendoscopy proposed by Harrison²² could also mitigate the impact of a calculus in the duct and relieve obstructive symptoms by hydro-dilatation. The reduction (or absence) of salivary flow due to gland atrophy could also contribute to the resolution of symptoms. Saline irrigation could also dilute and flush ascendant microbes out of fibrotic atrophic foci into regions where the microbicidal capacity of the gland is effective against more avirulent commensals. Finally, ductal and papilla dilatation could allow small stone fragments to be passed; alternatively, sialoliths adherent to the walls of ducts could be dislodged and flushed out with any coagulated albumin that had leaked into the duct lumen.

All patients undergoing sialendoscopy in this study also had routine intraductal corticosteroid irrigation at the end of the procedure (hydrocortisone + saline). This drug may also have reduced ductal and glandular inflammation in the postoperative period, improving salivary flow and reducing symptoms.^{23,24} The routine systemic antibiotics may also have influenced short term symptom resolution. It is not clear to what extent the specific long-term effect of these medications on patient outcomes has been in this cohort.

Literature examining prognostic factors that predict successful sialendoscopic stone extraction is limited. Of the available studies, stone size is cited as an important factor for success; stones smaller than 4-5 mm in diameter are more likely to be successfully retrieved.^{11,13,14,17} Location of the stone is also important, with distal stones reported to be more likely to be extracted successfully.^{11,13} Kondo et al. found that parotid stones anterior to the center of the masseter were significantly easier to remove with sialendoscopy alone compared to more posterior stones.¹⁷ Successful retrieval is also influenced by the gland involved; Cox et al. and Kondo et al. found that for parotid stones, size was not a predictive factor.^{11,17}

Conversely, Fabie et al. identified predictive factors of unsuccessful sialendoscopic stone retrieval: Submandibular stones larger than 6 mm in diameter on computed tomography scans predicted failure of stone extraction and likelihood of the need for open techniques.¹⁴ Similarly, Matsunobu et al. found that stone size and location were also significant predictors of submandibular gland removal.¹⁵ In our study, although different sizes of stones were found, this variable did not influence the failure of the procedure or the need for a revision.

Our findings suggest that a conservative approach could be taken following failed sialendoscopy for submandibular calculi in the main duct or perihilar area. Symptoms may resolve without further intervention, thus avoiding unnecessary revision sialendoscopy or immediate gland excision. In such cases, a routine monthly clinical follow-up could be performed for 6 months and then on an "as-required" basis thereafter. Consideration of comorbidities should be part of the decision-making process.

LIMITATIONS

The authors understand that further study is needed to compare function of the salivary gland (atrophy) in patients undergoing successful × unsuccessful procedures and symptomatic × asymptomatic patients, but this was not the aim of this study. To validate our findings, more studies with larger sample size, postoperative imaging to confirm calculus status, and tests for gland function would be appropriate.

CONCLUSION

Interventional submandibular sialendoscopy to remove sialoliths is more challenging with a lower success rate. A high proportion (46.7%) of “failed” sialendoscopy may not require additional intervention, indicating that a conservative approach may be an option following failed sialendoscopy for calculi in the perihilar area or even in the main duct. This information can help the surgeon’s decision and planning in a case of “failed sialendoscopy.” The location of the sialolith seems to be the most significant factor in predicting the failure of the initial procedure as well as the need for a review procedure. The proximal the sialolith is in the duct, the higher the likelihood for an unsuccessful procedure or need for a further revision. Our study also showed that, of the patients who required a revision procedure after up to 912 days of follow-up, the majority had recurrence of symptoms within the first 6 months.

Acknowledgment

The author Sandro de Paiva Leite acknowledges Middlemore Clinical Trials (Auckland, New Zealand) for the support during this research.

BIBLIOGRAPHY

- Huoh KC, Eisele DW. Etiologic factors in sialolithiasis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011 Dec;145:935–939.
- Nahlieli O, Nader A, Baruchin AM. Salivary gland endoscopy: a new technique for diagnosis and treatment of sialolithiasis. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:1240–1242.
- Koch M, Zenk J, Bozzato A, Bumm K, Iro H. Sialoscopy in cases of unclear swelling of the major salivary glands. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:863–868.
- Yu C, Yang C, Zhang L, Wu D, Zhang J, Yun B. Selective management of obstructive submandibular sialadenitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:46–49.
- Nahlieli O, Baruchin A. Long-term experience with endoscopic diagnosis and treatment of salivary gland inflammatory diseases. *Laryngoscope* 2000;110:988–993.
- Marchal F, Dulguerov P, Becker M, Barki G, Disant F, Lehmann W. Specificity of parotid sialendoscopy. *Laryngoscope* 2001;111:264–271.
- Papadaki M, McCain J, Kim K, Katz R, Kaban L, Troulis M. Interventional sialendoscopy: early clinical results. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:954–962.
- Ziegler C, Steveling H, Seubert M, Muhling J. Endoscopy: a minimally invasive procedure for diagnosis and treatment of diseases of the salivary glands. Six years of practical experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:1–7.
- Liu D, Zhang Z, Zhang L, Zhang Y, Song X, Yu G. Endoscopic management of sialolithiasis (a practical experience in 52 cases) [in Chinese]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2008;43:248–249.
- Chu D, Chow T, Lim B, Kwok S. Endoscopic management of submandibular sialolithiasis. *Surg Endosc* 2003;17:876–879.
- Cox D, Chan L, Veivers D. Prognostic factors for therapeutic sialendoscopy. *J Laryngol Otol* 2018;132:275–278.
- Luers JC, Grosheva M, Reifferscheid V, Stenner M, Beutner D. Sialendoscopy for sialolithiasis: early treatment, better outcome. *Head Neck* 2012;34:499–504.
- Luers JC, Grosheva M, Stenner M, Beutner D. Sialendoscopy: prognostic factors for endoscopic removal of salivary stones. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137:325–329.
- Fahie JE, Kompeli AR, Naylor TM, Nguyen SA, Lentsch EJ, Gillespie MB. Gland-preserving surgery for salivary stones and the utility of sialendoscopes. *Head Neck* 2019;41:1320–1327.
- Matsunobu T, Kurioka T, Miyagawa Y, et al. Minimally invasive surgery of sialolithiasis using sialendoscopy. *Auris Nasus Larynx* 2014;41:528–531.
- Choi JS, Choi YG, Kim YM, Lim JY. Clinical outcomes and prognostic factors of sialendoscopy in salivary duct stenosis. *Laryngoscope* 2018;128:878–884.
- Kondo N, Yoshihara T, Yamamura Y, et al. Treatment outcomes of sialendoscopy for submandibular gland sialolithiasis: the minor axis of the sialolith is a regulative factor for the removal of sialoliths in the hilum of the submandibular gland using sialendoscopy alone. *Auris Nasus Larynx* 2018;45:772–776.
- Foletti JM, Grailon N, Avignon S, Guyot L, Chossegros C. Salivary calculi removal by minimally invasive techniques: a decision tree based on the diameter of the calculi and their position in the excretory duct. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76:112–118.
- Marchal F. A combined endoscopic and external approach for extraction of large stones with preservation of parotid and submandibular glands. *Laryngoscope* 2015;125:2430.
- Hardecastle T, Rasul U, de Paiva Leite S, et al. The Manukau salivary symptoms score for assessing the impact of sialendoscopy in recurrent obstructive sialadenitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;13:1–7.
- Marchal F, Chossegros C, Faure F, et al. Salivary stones and stenosis. A comprehensive classification. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2008;109:233–236.
- Harrison JD. Therapeutic ductal injection in chronic sialadenitis is established. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:589–590.
- Capaccio P, Torretta S, Di Pasquale D, Rossi V, Pignataro L. The role of interventional sialendoscopy and intraductal steroid therapy in patients with recurrent sine causa sialadenitis: a prospective cross-sectional study. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Netherlands Soc Oto-Rhino-Laryngology Cerv-Fac Surg* 2017;42:148–155.
- Lele SJ, Hamiter M, Fournier TL, Nathan CA. Sialendoscopy with intraductal steroid irrigation in patients with sialadenitis without sialoliths. *Eur Nose Throat J* 2019;98:291–294.



Do Postoperative Oral Corticosteroids Improve Results After Sialendoscopy for Ductal Stenosis?

Sandro Henrique de Paiva Leite, MD ; Randall P. Morton, MB, FRACS, MSc, PhD;
 Zahoor Ahmad, MBBS, MS, FRACS; Francis Marchal, MD, FACS

Objectives: This study aims to review the effects of short- and long-term oral administration of postoperative corticosteroids in patients undergoing sialendoscopy for the treatment of obstructive sialadenitis due to ductal stenosis.

Study Design: Prospective comparative study.

Methods: A prospective observational study was conducted at Manukau Surgical Center in Auckland, New Zealand, where patients undergoing sialendoscopic surgery for recurrent obstructive sialadenitis due to ductal stenoses were reviewed. Univariable and multivariable analysis, and also logistic regression were performed to identify variables correlated with the likelihood of the need for revision surgery for persistent or recurrent symptoms.

Results: In this study, sialendoscopy was performed in 142 patients: 162 parotid glands (86.6%) and 25 submandibular glands (13.4%). Postoperative oral steroids were prescribed for 48 patients (34%); 19 (13%) were prescribed for less than 7 days and 29 (20%) for more than 7 days. In total, 33 patients (23.2%) required a revision sialendoscopy during follow-up due to recurrence of symptoms. Oral steroids prescribed for more than 7 days after a sialendoscopy reduced the likelihood of a revision procedure by 93% when compared with patients who did not receive this medication, and by 96% when compared with patients who received steroids for less than 7 days.

Conclusion: The results showed that in our population oral administration of corticosteroids for more than 7 days after sialendoscopy for the treatment of recurrent obstructive sialadenitis due to ductal stenosis markedly reduced the need for later revision surgery. Routine use of corticosteroids for more than 7 days is recommended after sialendoscopy in patients with ductal stenosis.

Key Words: Oral steroids, salivary duct, stenosis, sialendoscopy, prognosis, outcome.

Level of Evidence: II

Laryngoscope, 00:1–7, 2020

INTRODUCTION

Obstruction to the flow from the main salivary glands (parotid, submandibular, and sublingual) manifests as glandular swelling, pain, and inflammation. Such obstructive sialadenitis occurs especially after gustatory stimulation and affects about 1% of the general adult population.^{1,2} Obstructive sialadenitis is associated with salivary calculi (50%–60% of cases), ductal stenoses (idiopathic, congenital, inflammatory, post-traumatic, or postirradiation³), mucoprotein plugs, ductal membranes, foreign bodies, or anatomical variations in salivary ducts.^{4,5} Obstruction due to sialolithiasis is most common in the submandibular gland (80%–90% of cases), followed by the parotid (5%–10%) and sublingual (less than 1%)

glands.⁶ On the other hand, obstruction due to stenosis is most common in the parotid gland, (approximately 70%–75%) and only 25%–30% in the submandibular.⁷

Sialendoscopy is a minimally invasive technique developed for the diagnosis of obstructive (non-neoplastic) conditions of the major salivary glands. It involves the introduction of a semirigid microendoscope through the salivary ostia, which allows the visualization of salivary ducts and their branches.⁸ In salivary ductal stenoses, sialendoscopy appears to be superior to other diagnostic methods for assessing its number, extent, and location.⁹ In addition to being an excellent diagnostic tool, the effect of the associated ductal irrigation (i.e., hydro-dilation) and adjuvant instrumentation (e.g., balloons, and stents^{1,10}) allows therapeutic sialendoscopic options. Sialendoscopy alone—or in combination with an open surgical approach—achieves success in approximately 76% and 91% of cases, respectively⁶ with significant recovery of gland function.¹¹ However, few studies have examined the reasons for the need for a revision procedure in patients that undergo sialendoscopy alone.^{12–14}

Corticosteroids reduce scarring by decreasing the expression of inflammatory mediators, as well as the synthesis of collagen and glycosaminoglycans, and their oral administration has shown good results in reducing recurrence of stenosis in other specialties.^{15–17} Intraductal steroid irrigation after therapeutic sialendoscopy, may

From the Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (S.H.P.L., R.P.M., Z.A.), Counties Manukau District Health Board, Auckland, New Zealand; Middlemore Clinical Trials (S.H.P.L.), Auckland, New Zealand; University of Auckland (R.P.M., Z.A.), Auckland, New Zealand; and the University of Geneva (F.M.), Geneva, Switzerland.

Editor's Note: This Manuscript was accepted for publication on June 30, 2020.

The authors have no financial relationships, or conflicts of interest to disclose.

Send correspondence to Randall P. Morton, FRACS, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Manukau Super Clinic, PO Box 98743, South Auckland Mail Center, Auckland 2241, New Zealand. E-mail: rpmorton@middlemore.co.nz

DOI: 10.1002/lary.29111

TABLE I.
Independent Variables Tested.

Variable	Description
Smoking	Yes/No
Postoperative oral steroids	No steroids/7 days/More than 7 days
Age	Patient's age (years)
Gender	Male/Female
Presentation	Unilateral/Bilateral
Recurrent Juvenile Parotitis	Yes/No
Operation time	Time spent on operation (minutes)
Endoscopic reintervention	Yes/No
Sjogren's Syndrome	Yes/No
Duration of follow-up	Time between surgery and discharge from follow-up (days)
Ethnicity	European/Maori/Pacific Island/Other
Gland	Parotid/Submandibular
Marchal's Classification "S"	S0/S1/S2/S3/S4
Marchal's Classification "D"	D0/D1/D2/D3

reduce episodes of obstructive sialadenitis in the follow-up period. However, no study has evaluated the effectiveness of oral steroid administration especially in reducing the need for revision surgery.^{18,19} In light of this, we decided to review our experience with oral corticosteroid administration in patients undergoing sialendoscopy for

TABLE II.
LSD Marchal's Classification (2008).²¹ Copy Authorized by the Author.

Endoscopic Classification of Salivary Lithiasis (L)	
Score	Endoscopic definition
L0	Duct free of stones
L1	Floating stone
L2	a) Fixed stone, totally visible, inferior than 8 mm
L3	b) Fixed stone, totally visible, superior than 8 mm
	a) Fixed stone, partially visible, palpable
	b) Fixed stone, partially visible, non palpable
Endoscopic Classification of Salivary Stenosis (S)	
Score	Endoscopic definition
S0	No stenosis
S1	Intraductal Diaphragmatic stenosis (unique or multiple)
S2	Unique ductal stenosis (main duct)
S3	Multiple or diffuse ductal stenosis (main duct)
S4	Generalized ductal
Endoscopic Classification of Dilatations (D)	
Score	Endoscopic definition
D0	No dilatation
D1	Unique
D2	Multiple
D3	Generalized

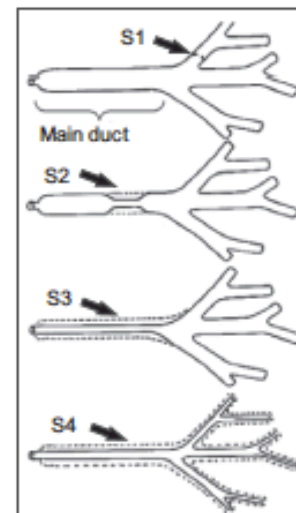


Fig. 1. Marchal's Classification for stenoses (S) (2008).²¹ Copy authorized by the author.

the treatment of obstructive sialadenitis due to ductal stenosis.

METHODS

This prospective observational study was conducted at the main public center of minimally invasive therapy of the salivary glands in New Zealand, the Manukau Surgical Center (MSC) in Auckland. All procedures were performed by the authors of this report (R.P.M., Z.A.). The protocol of this study was approved by the Institutional Ethics Committee in Counties Manukau DHB (Research Registration Number 2261). Inclusion criteria for this study comprised an elective sialendoscopy for the treatment of obstructive sialadenitis due to ductal stenosis from June/2010 to September/2019. Sialendoscopies performed in a private clinic, diagnoses other than stenosis and data collected from revision

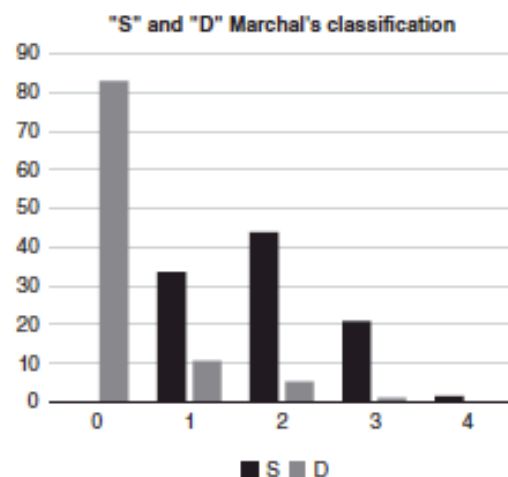


Fig. 2. Distribution of findings of stenosis ("S") and duct dilatation ("D") by Marchal's LSD Classification.²¹ All patients with sialolithiasis ("L") were excluded from this study.

TABLE III
Variables Related to Revision Surgery.

Variables	Test	Result
Age	Mann-Whitney U test	$P = .707$
Gender	Fisher's exact test	$P = .443$
Smoking	Fisher's exact test	$P = .750$
Operation time	Mann-Whitney U test	$P = .656$
Ethnicity	Kruskal-Wallis test	$P = .791$
Marchal's Classification "S"	Kruskal-Wallis test	$P = .443$
Marchal's Classification "D"	Kruskal-Wallis test	$P = .340$
Sjogren's Syndrome	Fisher's exact test	$P = .027$
Postoperative oral steroids	Kruskal-Wallis test	$P = .019$

procedures were excluded. Patients that had salivary calculi (even when associated with ductal stenoses) and those in whom there was an insertion of intraductal stents as part of the procedure were also excluded.

Sialendoscopies followed the guidelines of the International Salivary Gland Society.⁵ The procedures were performed under local or general anesthesia and Modular or All-in-one scopes of various sizes were used. To dilate any ductal stenosis, bougies, Cook dilators, balloons, or the endoscopes themselves were used. At the end of the procedure, all ducts were irrigated with a solution of 100 mg of Hydrocortisone in 10 ml of saline. The vast majority of sialendoscopies were performed with both surgeons (Z.A. and R.P.M.) in the operating room. Therefore, a joint decision on the dose and duration of adjuvant oral steroids in the postoperative period was made at the time of the operation. There has been no protocol in our service regarding the routine prescription of steroids in association with sialendoscopy. When the operating surgeons decided to prescribe oral steroids for the postoperative period, such drugs were prescribed as follows:

- Prednisone 40 mg daily for 5 to 7 days, or
- Prednisone 40 mg daily for 7 days, followed by a dose reduction by half each week for 4 weeks.

For this study, a total of 14 variables were collected, including demographic and treatment-related data (see Table I). The primary outcome was whether a revision procedure for persistent or recurrent symptoms was required during follow-up.

Statistical Analysis

The independent variables in Table I were tested against reoperation as the dependent variable. The operative findings in

the salivary ducts were described according to Marchal's LSD Classification²⁰ (Table II and Fig. 1).

Continuous variables were presented as means [standard deviation (SD)] or medians (range/ quartiles). Categorical variables are presented as counts (%). After testing for normal distribution (Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk), the t-test (or the Mann-Whitney U test, for nonparametric data) was used in univariate analyses of continuous variables.

Categorical variables were analyzed using the chi-square test and Fisher's exact test for 2×2 categorical analyses when appropriate. Binary logistic regression was used to describe the relationship between a set of predictors and a binary response, and multinomial logistic regression was performed when dependent variables had more than two options. The variables gender and age were included in all regression models to control for more common biases. Hosmer-Lemeshow test and Omnibus tests of model coefficients were performed to determine whether the predicted probabilities deviate from the observed probabilities in a way that the binomial distribution does not predict (goodness-of-fit tests). Results from these analyses are presented as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). Null hypotheses of no difference were rejected if P values were less than .05, or, equivalently, if the 95% CI of risk point estimates were excluded. IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM, Armonk, NY) was used for all analyses. After analyzing the multiple comparisons results, the false discovery rate (FDR) control²⁵ was performed to identify type I errors and to avoid inappropriate inclusion in multivariable analysis.

RESULTS

A total of 508 sialendoscopies (36.5% for stones and 61.5% for stenoses) were performed in 351 patients, of which 187 procedures for stenoses were included. Stenoses were managed in 142 patients; 162 parotid glands (86.6%) and 25 submandibular glands (13.4%); 100 (70.4%) female and 42 (29.6%) male. Bilateral disease was present in 44 patients (31%) and one patient had three glands (one submandibular and two parotids) operated on in the same procedure. The mean age was 44.5 years (SD 21.7; median 49, range 3–83 years old). The median operation time was 23 minutes (Range 9–133 minutes) and the median follow-up time was 44 days (range 11–2,446 days). The distribution for ductal stenosis (S) and duct dilatation (D)—according to Marchal's LSD Classification²⁰—is shown in Figure 2.

Postoperative oral steroids were prescribed for 48 patients (33.8%): 19 patients (13.3%) for less than 7 days and 29 (20.4%) for more than 7 days. Of the 187 glands included in this study, 41 of all cases (22%)

TABLE IV.
Analysis of the Likelihood of Reoperation for the Variables "Steroids for More Than 7 Days," "Steroids for Less Than 7 Days," and "Nonsteroids."

Variables	Test	Result (P)	Odds Ratio
"More than 7 days" × "nonsteroids"	Fisher's exact test	$P = .001$	
"More than 7 days" × "nonsteroids"	Binary Logistic regression	$P = .011$	0.07
"More than 7 days" × "less than 7 days"	Fisher's exact test	$P = .004$	
"More than 7 days" × "less than 7 days"	Binary Logistic regression	$P = .006$	0.03
"Less than 7 days" × "nonsteroids"	Fisher's exact test	$P = .651$	
"Less than 7 days" × "nonsteroids"	Binary Logistic regression	$P = .775$	1.13

TABLE V.
False Discovery Rate Control Showing That "Steroids for More Than 7 Days."

Variables	P	q	m	crit	Test
Steroids > 7 days × Nonsteroids	.001	.05	11	[(1/11) 0.05] = 0.004545	Significant .001 < .004545
Steroids > 7 days × Steroids < 7 days	.004	.05	11	[(2/11) 0.05] = 0.009091	Significant .004 < .009091
Sjogren	.027	.05	11	[(3/11) 0.05] = 0.013636	Not significant .027 > .013636
"D" Classification	.340	.05	11	[(4/11) 0.05] = 0.018182	Not significant .340 > .018182
"S" Classification	.443	.05	11	[(5/11) 0.05] = 0.022727	Not significant .443 > .022727
Gender	.443	.05	11	[(6/11) 0.05] = 0.027273	Not significant .443 > .027273
Steroids < 7 days × Nonsteroids	.651	.05	11	[(7/11) 0.05] = 0.031818	Not significant .651 > .031818
Operation time	.656	.05	11	[(8/11) 0.05] = 0.036364	Not significant .656 > .036364
Age	.707	.05	11	[(9/11) 0.05] = 0.040909	Not significant .707 > .040909
Smoking	.750	.05	11	[(10/11) 0.05] = 0.045455	Not significant .750 > .045455
Ethnicity	.791	.05	11	[(11/11) 0.05] = 0.050000	Not significant .791 > .050000

Results were significant.

crit = FDR criterion found; m = total number of hypotheses tested; P = P value; q = FDR criterion; test = FDR significance.

required a revision sialendoscopy due to recurrence of symptoms. The variables that could influence the chance of a revision procedure during the follow-up, were studied separately (see Table III).

Sjogren's Syndrome × Reoperation

As the simple analysis showed a statistically significant relationship between Sjogren's Syndrome and the need for further sialendoscopy during follow-up, a binary logistic

regression was performed. This showed that ductal stenoses in glands of patients with Sjogren's Syndrome were 148% more likely to need a second procedure, compared to patients without that diagnosis ($P = .029$, OR = 2.484, CI = 1.097–5.623). However, Hosmer–Lemeshow test and Omnibus tests of model coefficients showed that the model was not well adjusted ($P = .033$ and $.123$, respectively), and therefore not reliable. Moreover, the significance of Sjogren's Syndrome in multivariable analysis disappeared after FDR testing, as seen below.

TABLE VI.
False Discovery Rate Control Showing No Significant Results.

Variables	P	q	m	crit	Test
"D" Classification	.007	.05	9	[(1/9) 0.05] = 0.005556	Not significant .007 > .005556
Sjogren	.051	.05	9	[(2/9) 0.05] = 0.011111	Not significant .051 > .011111
Gender	.180	.05	9	[(3/9) 0.05] = 0.016667	Not significant .180 > .016667
Smoking	.199	.05	9	[(4/9) 0.05] = 0.022222	Not significant .199 > .022222
Age	.248	.05	9	[(5/9) 0.05] = 0.027778	Not significant .248 > .027778
"S" Classification	.335	.05	9	[(6/9) 0.05] = 0.033333	Not significant .335 > .033333
Gland	.636	.05	9	[(7/9) 0.05] = 0.038889	Not significant .636 > .038889
Operation time	.690	.05	9	[(8/9) 0.05] = 0.044444	Not significant .690 > .044444
Ethnicity	.720	.05	9	[(9/9) 0.05] = 0.050000	Not significant .720 > .050000

crit = FDR criterion found; m = total number of hypotheses tested; P = P value; q = FDR criterion; test = FDR significance.

Postoperative Oral Steroids × Reoperation

Binary logistic regression was performed and showed that patients prescribed postoperative oral steroids for more than 7 days are 93% less likely to need a revision procedure during the follow-up when compared with patients who have not been prescribed such medication ($P = .010$; OR = 0.069, CI = 0.009, 0.526). Additional tests compared the variables “no post-op steroids” with steroids for “less than 7 days”, and “more than 7 days” separately. The results (Table IV) show that postoperative oral steroids prescribed for more than 7 days reduced the likelihood of revision surgery by 96% when compared to steroids for less than 7 days ($P = .006$; OR = 0.038, CI = 0.004, 0.396). There was no significant difference between taking steroids for less than 7 days and not taking them at all.

After testing the multiple variables, the FDR control was performed. This indicated that only the use of steroids for more than 7 days (Table V) was statistically significant.

Because there was no standard protocol in our service for corticotherapy after sialendoscopy, analyses were performed to determine whether any variable influenced any prescription of steroids or the prescription for more than 7 days. After FDR control, no variable was significant for steroids prescription in this study (Table VI).

Multinomial logistic regression was conducted to analyze the predictive relationship between the variables “D” and “steroids,” but unexpected singularities were found in the Hessian matrix and the validity of the model adjustment was uncertain. Then the variables “More than 7 days” and “Less than 7 days” were merged to analyze whether the variable “D” would be a predictive factor for the prescription of steroids. The variable “D” was not statistically related to the duration of oral steroid treatment (Kruskal–Wallis Test; $P = .452$).

DISCUSSION

The present study shows that oral steroids prescribed for more than 7 days in the postsialendoscopy period reduced the likelihood of a revision procedure, when compared with patients who did not receive corticosteroids ($P = .01$; OR = 0.07, CI = 0.009, 0.526), or those having steroids for less than 7 days ($P = .006$; OR = 0.038, CI = 0.004, 0.396). The “False discovery rate control”—comparing these results with those of eight other variables—reinforced the use of oral steroids in the postoperative period as a strong prognostic factor for repeat sialendoscopy in salivary duct stenosis.

Ductal stenoses generally develop due to an injury (trauma) or inflammation in the duct wall. The inflammatory process generates fibrosis that partially occlude the ductal lumen causing symptoms. When it occurs in the salivary ducts, it causes pain and swelling in the affected gland, especially if the salivary flow is stimulated.¹³ According to Koch,^{7,22} up to 75% of stenoses of the salivary ducts are in the parotid gland. In this study, strictures were found in 162 parotid glands (86.6%) and

25 submandibular glands (13.4%), which confirms the high incidence of parotid duct stenoses.

The introduction of sialendoscopy as a treatment option has considerably reduced the need for excision of the salivary glands for obstructive sialadenitis.²³ The vast majority of studies on outcomes after sialendoscopy show good results for the treatment of ductal stenoses with short-term success rates of up to 93.8%.^{19,22,24} In this study—as has been reported by others (^{22,25})—about 20% of the glands treated by sialendoscopy needed a revision procedure over time. Few publications have reported any detailed analysis of the cause for recurrence.^{13,26}

Although the inflammatory response is a normal process following trauma, its duration and intensity may result in scarring and stenosis. The sequence of inflammatory events is similar regardless of the nature or location of the injury.²⁷ Anti-inflammatory drugs such as steroids act by interrupting the synthesis or release of inflammatory mediators (including prostaglandins), suppressing the inflammatory response. Oral steroids have been used with remarkable results in the treatment and prevention of stenosis in tubular organs such as the trachea, oesophagus, and urethra.^{15–17} For lacrimal ducts stenoses, more than 20% of the otolaryngologists prescribe oral steroids in the postoperative period.²⁸

Our results suggest that the inflammatory process resulting from trauma or irritation in the ductal walls when dilating a stricture may lead to recurrent stricture formation and the need for revision surgery. Several studies have published results on the role of intraductal steroid therapy (Hydrocortisone or Triamcinolone irrigation) during the procedure and its use has been broadly adopted.^{18,19,29} To our knowledge, this is the first prospective study that evaluated the influence of postoperative oral steroids on the outcome of patients undergoing sialendoscopy. One retrospective study on sialendoscopy for sialolithiasis describes use of postoperative oral steroids, but without a specific rationale for—or analysis of—its effect.³⁰

The insertion of stents in the ducts of the salivary glands during a therapeutic sialendoscopy is widely accepted and a variety of catheters have been used as salivary stents (Fr. 3.5–5 pediatric feeding tubes, hypospadias Silastic tubes, Firilit-Kluge catheters, IV catheters, etc.).³¹ When surgeons note injury to the salivary duct or its surrounding structures that may predispose to postoperative stricture formation, insertion of stents for 2–4 weeks is performed to maintain a patent duct while modeling the healing.³² As stents may reduce the chance of recurrent stenosis in the postsialendoscopy period, the authors chose to exclude patients (22 patients, or 10%) in whom a stent was inserted in the salivary duct after dilatation of stenosis. Thus, a possible confounding factor was excluded from our analysis.

The role of sialendoscopy as a treatment for salivary manifestations of Sjogren’s Syndrome has been widely studied. Irrigation and hydrodilatation of salivary ducts with saline or intraductal steroids have shown an increase in salivary flow along with a reduction in symptoms after the procedure.^{33,34} In our study, 23 patients (38 glands) were found with obstructive salivary

manifestations associated with Sjogren's Syndrome. As Sjogren's Syndrome is a chronic autoimmune disease, oral steroids are expected to affect the inflammation reducing its symptoms.³⁵ However, some studies have shown that oral steroids are not indicated, or failed to improve the function of salivary glands in primary Sjogren's Syndrome.^{35,36} While binary logistic regression showed that our patients with Sjogren's Syndrome were 148% more likely to need sialendoscopy revision compared to patients without this diagnosis ($P = .029$; OR = 2.484, CI = 1.097, 5.623), the FDR test rendered this result nonsignificant. To test that result, all glands diagnosed with Sjogren's Syndrome were excluded from the sample and binary logistic regression was recalculated. Even so, postoperative oral steroids for more than 7 days reduced the chance of a revision sialendoscopy by 88% compared to the glands of patients who did not use them ($P = .043$; OR = 0.118, CI = 0.015, 0.938). After inserting and controlling the variable "Sjogren" in the binary logistic regression with oral steroids, patients prescribed postoperative oral steroids for more than 7 days were 92.6% less likely to need a revision procedure during the follow-up ($P = .013$, OR = 0.074, CI = 0.010–0.573). The variable "Sjogren" showed no significant results in this model ($P = .128$, OR = 1.947, CI = 0.826–4.590). These results confirm the small influence of the variable "Sjogren" in the oral steroids results.

The FDR control is a statistical approach used in analysis of multiple hypotheses to identify type I errors. A type I error occurs when a null hypothesis is incorrectly rejected, thus identifying a false "significant" result. When hypotheses are tested simultaneously, a multiple test correction, such as FDR, is needed to adjust the statistical confidence measures based on the number of tests performed. The result generally has greater statistical power and fewer type I errors. Using FDR criterion with $q = 0.05$, we sequentially compare the P value of each variable (V) in ascending order ($V_1, V_2, V_3 \dots$) with $[(V/11) 0.05]$ (this study has 11 variables), starting with V (1). In this study the P values that satisfied the constraint were only V_1 (steroids > 7 days X nonsteroids) and V_2 (steroids > 7 days X steroids < 7 days). V_3 (Sjogren) did not satisfy the constraint, as seen below:

$V(1) = 0.001 \leq [(1/11) 0.05] \rightarrow 0.001 \leq 0.004545$ (significant)

$V(2) = 0.004 \leq [(2/11) 0.05] \rightarrow 0.004 \leq 0.009091$ (significant)

$V(3) = 0.027 \geq [(3/11) 0.05] \rightarrow 0.027 \geq 0.013636$ (not significant)

The analysis of the other variables can be seen in Table V.

This study has limitations associated with the lack of a standardized guideline in our service regarding the decision to prescribe oral steroids. Aware of this limitation, we studied which variables could be related to the prescription of these drugs. The primary analysis showed that only the degree of dilatation found in the salivary duct during the procedure was related to the decision to prescribe steroids. The binary logistic regression showed that patients with ducts deemed D1 and D2²⁰ were more likely to be prescribed oral steroids than ducts without

dilatation but did not influence the duration of the therapy (i.e., more, or less, than 7 days). However, goodness-of-fit tests showed that the model was not valid. The duration of the operation and the degree of stenosis were not determinants for the prescription of steroids. Considering these findings and limitations, it would be necessary to conduct a prospective randomized controlled study to more clearly define the role of steroids after sialendoscopy.

Although this study indicates a beneficial effect of prescribing postoperative oral steroids for patients undergoing endoscopic treatment of salivary duct stenoses, further prospective studies are needed to define the indications for—and ideal dose regimen of—steroid administration, and how this might impact on the use of stents. Further studies could also analyze the effect of preoperative oral steroids. Since October 2019, when the results of this study began to emerge, the authors started prescribing steroids for more than 7 days for all patients undergoing sialendoscopy for the treatment of ductal stenoses. Since then, none of those patients has needed a revision procedure to date.

CONCLUSION

This study shows that there was a significant benefit to patients who were prescribed oral steroids for more than 7 days after a sialendoscopy for the treatment of recurrent obstructive sialadenitis due to ductal stenoses. A remarkable reduction in the likelihood of a revision procedure during follow-up was clearly demonstrated, thus the authors suggest its prescription as a further contribution to improving the results for the endoscopic treatment of salivary glands.

ACKNOWLEDGEMENTS

The author (S.H.P.L.) is funded by Middlemore Clinical Trials, Counties Manukau District Health Board, Auckland, New Zealand. The authors would like to thank Associate Professor Alain Charles Vandal (Department of Statistics, The University of Auckland, New Zealand) for his expert advice on Multivariable Analysis and False Discovery Rate Control.

BIBLIOGRAPHY

- Nahlieli O. Advanced sialendoscopy techniques, rare findings, and complications. *Otolaryngol Clin N Am* 2009;42:1053–1072.
- Izanski I, Maron RP, Ahmad Z. Patient-perceived outcome after sialendoscopy using the Glasgow benefit inventory. *Laryngoscope* 2014; 124:869–874.
- Delagnes EA, Aubin-Pouliot A, Zheng M, Chang JL, Ryan WR. Sialadenitis without sialolithiasis: prospective outcomes after sialendoscopy-assisted salivary duct surgery. *Laryngoscope* 2017;127:1073–1079.
- Jadu FM, Jan AM. A meta-analysis of the efficacy and safety of managing parotid and submandibular sialoliths using sialendoscopy assisted surgery. *Saudi Med J* 2014;35:1188–1194.
- Koch M, Zenk J, Bozzato A, Bumm K, Iro H. Sialoscopy in cases of unclear swelling of the major salivary glands. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133:863–868.
- Atienza G, López-Cedrón JL. Management of obstructive salivary disorders by sialendoscopy: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;53: 507–519.
- Koch M, Iro H. Salivary duct stenosis: diagnosis and treatment. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017;37:132–141.

8. Marchal F. In: Marchal F, ed. *SIALENDOSCOPY: The Hands-on-Book*. Vol 1. 1st ed. Geneva, Switzerland: ISIAL; 2015.
9. Koch M, Iro H, Künzel J, Psychogios G, Bozzato A, Zenk J. Diagnosis and gland-preserving minimally invasive therapy for Wharton's duct stenoses. *Laryngoscope* 2012;122:552-558.
10. Myers EN, Ferris RL. *Salivary Gland Disorders*. 1st ed. Berlin, Heidelberg, Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2007.
11. Su YX, Xu JH, Liao GQ, et al. Salivary gland functional recovery after sialendoscopy. *Laryngoscope* 2009;119:646-652.
12. Cox D, Chan L, Velvers D. Prognostic factors for therapeutic sialendoscopy. *J Laryngol Otol* 2018;132:275-278.
13. Choi J, Choi Y, Kim Y, Lim J. Clinical outcomes and prognostic factors of sialendoscopy in salivary duct stenosis. *Laryngoscope* 2018;128:878-884.
14. Kondo N, Yoshihara T, Yamamura Y, et al. Treatment outcomes of sialendoscopy for submandibular gland sialolithiasis: the minor axis of the sialolith is a regulative factor for the removal of sialoliths in the hilum of the submandibular gland using sialendoscopy alone. *Auris Nasus Larynx* 2018;45:772-776.
15. Gupta S, Roy S, Pal DK. Efficacy of oral steroids after optical internal urethrotomy in reducing recurrence of urethral strictures. *Turkish J Urol* 2018;44:42-44.
16. Gouweris H, Karaiskaki N, Koutimpelas D, Chongolwatana C, Mann W. Treatment for adult idiopathic and Wegener-associated subglottic stenosis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2013;270:989-993.
17. Nomaka K, Ban S, Aikawa M, et al. Electrocautery therapy combined with oral steroid administration for refractory corrosive esophageal stenosis prevents restenosis. *Esophagus* 2013;10:230-234.
18. Capaccio P, Torretta S, Di Pasquale D, Rossi V, Hignataro L. The role of interventional sialendoscopy and intraductal steroid therapy in patients with recurrent sine causa sialadenitis: a prospective cross-sectional study. *Clin Otolaryngol* 2017;42:148-155.
19. Lele SJ, Hamiter M, Fournier TL, Nathan C-A. Sialendoscopy with intraductal steroid irrigation in patients with sialadenitis without sialoliths. *Eur Nose Throat J* 2019;58:291-294.
20. Marchal F, Chassegros C, Faure F, et al. Salivary stones and stenosis. A comprehensive classification. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2008;109:233-236.
21. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser B* 1995;57:289-300.
22. Koch M, Künzel J, Iro H, Psychogios G, Zenk J. Long-term results and subjective outcome after gland-preserving treatment in parotid duct stenosis. *Laryngoscope* 2014;124:1813-1818.
23. Jokela J, Tapiovaara I, Lundberg M, Haapaniemi A, Bäck L, Saarinen R. A prospective observational study of complications in 140 Sialendoscopies. *Otolaryngol - Head Neck Surg* 2018;159:650-655.
24. Dolagac EA, Zhong M, Aubin-Pouliot A, Chang JL, Ryan WR. Salivary duct stenosis: short-term symptom outcomes after sialendoscopy-assisted salivary duct surgery. *Laryngoscope* 2017;127:2770-2776.
25. Erku E, Gillespie MB. Sialendoscopy for non-stone disorders: the current evidence. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2016;1:140-145.
26. Koch M, Iro H, Klintworth N, Psychogios G, Zenk J. Results of minimally invasive gland-preserving treatment in different types of parotid duct stenosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138:804-810.
27. Becker DE. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesth Prog* 2013;60:25-32.
28. Chen S, Le CH, Liang J. Practice patterns in endoscopic dacryocystorhinostomy: survey of the American Rhinologic Society. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:990-997.
29. Capaccio P, Canzi P, Torretta S, et al. Combined interventional sialendoscopy and intraductal steroid therapy for recurrent sialadenitis in Sjögren's Syndrome: results of a pilot monocentric trial. (Clinical report). *Clin Otolaryngol* 2018;43:96-102.
30. Nahlieli O. Complications of sialendoscopy: personal experience, literature analysis, and suggestions. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73:75-80.
31. Su CH, Lee KS, Tseng TM, Hung SH. Post-sialendoscopy ductoplasty by salivary duct stent placements. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:189-195.
32. Han PS, Kim Y, Yoo TS, Lee S, Inman JC. Sialodochoplasty stents: cost analysis and outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75:536-542.
33. Hakkı Karagozlu K, Viasnik A, Foroumanfar T, Brand HS, Maarse F, Jan Jager DH. Sialendoscopy enhances salivary gland function in Sjögren's Syndrome: a 6-month follow-up, randomised and controlled, single blind study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1025-1031.
34. Jager DJ, Karagozlu KH, Maarse F, Brand HS, Foroumanfar T. Sialendoscopy of salivary glands affected by Sjögren Syndrome: a randomized controlled pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74:1167-1174.
35. Vivino FB, Carson SE, Foulka G, et al. New treatment guidelines for Sjögren's disease. *Rheum Dis Clin N Am* 2016;42:531-551.
36. Fox PC, Datisis M, Atkinson JC, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's Syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:149-156.

The Need for Studies on Oral Corticosteroids After Sialendoscopy for Obstructive Salivary Gland Disease: Systematic Review

Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology
1-7

© The Author(s) 2021


Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/00034894211045262

journals.sagepub.com/home/aor



Gabriella Donaldson, MBChB¹, Sandro de Paiva Leite, MD^{2,3} , Tim Hardcastle, MBChB, BMedSc(Hons)², Zahoor Ahmad, MBBS, MS, FRACS, FACS^{1,2}, and Randall P. Morton, MB, BS, MSc, PhD, FRACS, FRCSEd^{1,2}

Abstract

Objectives: This qualitative systematic review evaluates the evidence in support of the use of oral corticosteroids in patients undergoing sialendoscopy for the treatment of obstructive sialadenitis.

Design: Qualitative systematic review.

Methods: A literature search was conducted from January 1985 and September 2020. Inclusion criteria embraced peer-reviewed articles in which adult patients undergoing interventional sialendoscopy for obstructive salivary gland disease received oral corticosteroids. The results were initially screened based on title and abstract, and the remaining articles were reviewed for eligibility.

Results: About 218 papers were selected by title and abstract, 96 were selected for full-text review, and 9 met the inclusion criteria. Eight published reports were retrospective observational studies and 1 was a prospective comparative study. Overall, the heterogeneity of clinical data stood out in this systematic review. The pooled success rate in the studies was 873/979 (89%). Only 5 studies described a rationale for oral corticosteroid use as part of the post-operative management. In 4 studies, a prednisone total daily dose of 40 to 50 mg was used. One study clearly showed a lower recurrence rate in patients who received oral steroids for more than 7 days in addition to sialendoscopy for management of ductal stenoses.

Conclusion: This systematic review showed that most centers that prescribe oral corticosteroids after sialendoscopy are unaware of the specific results with this treatment. For ductal stenoses, only 1 paper clearly showed the benefits of oral corticosteroids after sialendoscopy but more high-quality evidence is required in the form of a comparative study or randomized controlled trial, with appropriate long-term follow up.

Keywords

oral corticosteroids, salivary, sialadenitis, sialendoscopy, outcome

Introduction

Rationale

Sialadenitis secondary to obstruction is the most common non-neoplastic salivary gland disorder usually associated with sialolithiasis, ductal stenosis, foreign bodies, fibromucinous plugs, and anatomical variations/malformations of the ductal system.¹ Sialolithiasis and stenosis are responsible for approximately 90% of all obstructive salivary gland disease.^{2,3}

Traditionally, management has consisted of conservative treatments such as antibiotics, anti-inflammatory drugs, and

massage of the affected gland, while refractory cases were treated by surgical excision of the gland. However, the

¹University of Auckland, Auckland, New Zealand

²Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Counties Manukau District Health Board, Auckland, New Zealand

³Middlemore Clinical Trials, Auckland, New Zealand

Corresponding Author:

Sandro de Paiva Leite, MD, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Counties Manukau District Health Board, Manukau Super Clinic, PO Box 98743, South Auckland Mail Centre, Auckland 2241, New Zealand.

Email: sandrohpleite@gmail.com

development of minimally-invasive surgical techniques has allowed for gland-preservation, and therefore an overall reduction in morbidity.^{2,3} The introduction of sialendoscopy led to a fundamental change in the diagnosis and treatment of salivary gland disorders, and the procedure is now the preferred option for management of obstructive salivary gland disease.⁴⁻⁶

Strychowsky et al⁷ published the first systematic review and meta-analysis on interventional sialendoscopy in 2012. They demonstrated that sialendoscopy is both safe and effective for the treatment of obstructive salivary gland disease. Pooled success rates were 86% for sialendoscopy alone, and 93% with a combined surgical approach.⁷ This was supported by Atienza and López-Cedrún⁸ in their 2015 systematic review, reporting pooled success rates of 76% for sialendoscopy alone and 91% with a combined surgical approach.

While there has been substantial growth in published research on this subject, some questions remain unanswered, such as ideal surgical technique,^{9,10} choice of instrumentation,^{11,12} the use of lithotripsy,^{13,14} and placement of stents.^{4,15} One technique which has been increasingly adopted is intra-operative irrigation of the salivary ducts using normal saline with or without corticosteroid.¹⁶⁻²¹ Some surgeons also describe a regime of steroid ductal infusion using the sialendoscope at the conclusion of sialendoscopy.^{20,22} Intraductal corticosteroid use may improve outcomes by reducing inflammatory activity and preventing further scarring.²³

Administration of oral corticosteroids postoperatively may provide additional therapeutic benefit due to an anti-inflammatory effect, but this is less frequently described in the literature compared to intra-operative steroid irrigation. This systematic review was inspired by the results found in a study carried out by our research group on salivary glands in Auckland.²⁴ Such research has revealed a remarkable benefit in the prescription of systemic (oral) corticosteroids after sialendoscopy for the treatment of ductal stenoses, which led us research whether other studies with the same objective had already been performed.

Objectives

The purpose of this systematic review is to evaluate the effects of oral administration of corticosteroids on the outcomes of patients undergoing sialendoscopies for the treatment of obstructive diseases of the salivary glands, and also to analyze the evidence supporting their prescription.

Methods

Ethical Considerations

No patient-identifiable data were included since this study is a systematic review of previously published articles.

Literature Search Strategy

This review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines.²⁵ The literature search was conducted using the databases PUBMED, EMBASE, PROQUEST, and The Cochrane Library from January 1985 and September 2020. The literature search was not limited to study design in order to capture a wide range of results. A filter of the English language was applied. Two independent investigators reviewed all manuscripts and collated the data.

Search

The initial searches included a combination of MeSH and non-MeSH terms. MeSH terms used: Salivary, salivary gland, salivary gland diseases, endoscopy, steroids, corticosteroids, salivary duct, salivary duct calculi, minimally invasive. Non-MeSH terms: sialendoscopy, sialadenitis. All databases were then searched with a combination of the above terms. The results were initially screened based on title and abstract, and the remaining articles were reviewed for eligibility.

Eligibility Criteria

A study was eligible for inclusion if it was a peer-reviewed article published in English, if the study participants were patients that underwent interventional sialendoscopy for obstructive salivary gland disease, who received any oral corticosteroid in any dosing regime, post-operatively. Study types included were case reports, cohort studies, case-control studies, and randomized controlled trials. When articles with the same patient populations were identified, only the most recent publication was included.

Data Collection Process

Relevant data from the selected studies were extracted into table format. Input variables included the number of patients, gland involved (sites of sialendoscopy), types of obstruction, described oral corticosteroid regime, the rationale for steroid use, and other post-operative treatment. For the qualitative analysis, the outcome measured was the success rate (both immediately and long-term, if included in the report). Most papers defined this as symptom-free and without residual obstruction.

Statistical Analysis

No statistical analysis was deemed suitable because of the heterogeneity of available papers on this topic, and the inconsistency in reporting of outcomes. Therefore, a qualitative analysis of the data was performed.

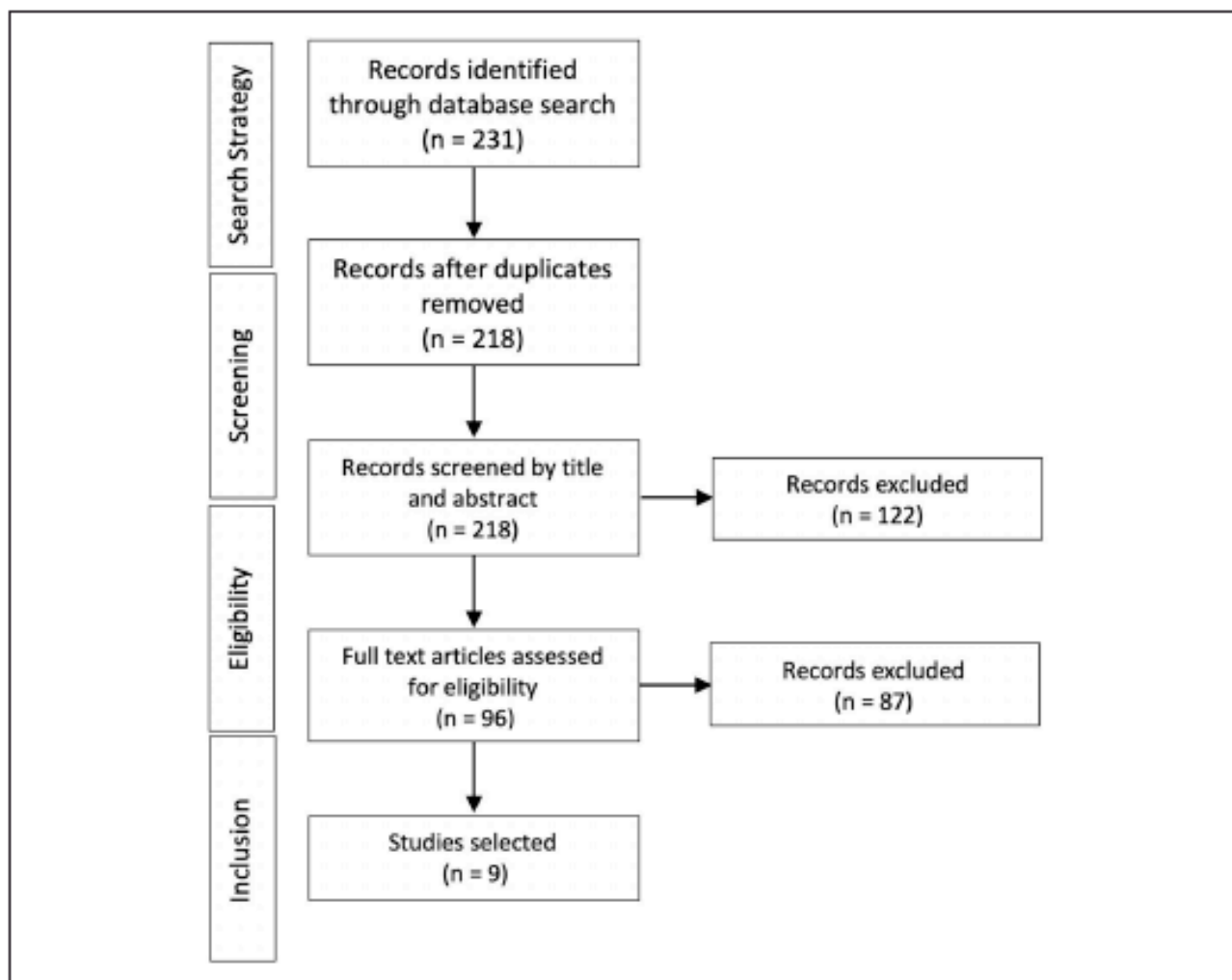


Figure 1. Selection of the studies for the systematic review.

Results

Study Election

The literature search identified 231 reports, of which 13 were duplicates. The remaining 218 papers were screened by title and abstract; 96 were selected for full-text review, and 9 met the inclusion criteria (Figure 1). As shown in Table 1, 8 published reports were retrospective observational studies with no comparative non-steroid group; there was 1 prospective comparative study.

Synthesis of Results

Sialendoscopy was used on the parotid and submandibular glands, as a treatment for both salivary stones and ductal stenoses. Although 1 study showed a lower recurrence rate in patients who received oral steroids, the rest of the selected studies did not specifically analyze the role of oral steroids

in their outcomes. Overall the corticosteroid regimens varied by dose (20-50 mg prednisone or 12 mg dexamethasone, decreasing over 7-3 days) and duration (4 weeks-4 days), or were not described. Most (7/9, 78%) included oral antibiotics in addition to systemic steroids, and 1 prescribed the use of an antiseptic mouthwash.

The pooled success rate in the studies included in this review is 873/979 (89%). This compares favorably with 76% and 86%, from other systemic reviews of sialendoscopy alone that make no allowance for post-operative systemic steroid administration.^{7,8} Long-term follow up was not uniformly reported.

Discussion

Summary of Evidence

We found only 9 studies reporting the use of oral corticosteroids, and due to the heterogeneity of the clinical data

4 Table 1. Relevant Data From the Selected Studies.

Authors	Number of patients, sites of sialendoscopy	Findings	Treatment	Described oral corticosteroid regime	Rationale for steroid use discussed?	Other post-operative treatment	Success rate
Marchal et al. ²⁶	N=55, 55P	Sialolithiasis (50), stenosis (6), ductal polyps (2)	SE + dilation grasping instrumentation, fragmentation (10)	Prednisone 40 to 50 mg once daily for 48 h	No.	Augmentin or dildarycin (dose not specified) for 2d	47/55 (85.5%) Long term success 44/55 (80%) Recurrence of obstructive symptoms occurred in 3 cases at 15, 18, and 24 mo 90/110 (81.8%) Long term success NR
Marchal et al. ²⁷	N=110, 110SM	Sialolithiasis (106), Stenosis (4)	SE + dilation grasping instrumentation, fragmentation (28) SE + laser	Prednisone 50 mg once daily for 48 h Corticosteroid regime not specified	No.	Augmentin or dildarycin (dose not specified) for 2d	Patent asymptomatic after 18 mo of follow-up
Modayil et al. ²⁸	N=1, 1P	Sialolithiasis (1)	SE + laser	Corticosteroid regime not specified	No.	The procedure was done under the cover of oral antibiotics and corticosteroids	
Meyer et al. ²⁹	N=30, 14P, 16SM	Sialolithiasis (19), Stenosis (11)	SE + dilation, grasping instrumentation SE + CSA (1)	Corticosteroid regime not specified	Yes. Given if necessary depending on inflammatory state of ductal system as assessed intraoperatively.	Analgesics, mouthwashes and antibiotics (no further detail was given)	20/28 (71.5%) Long term success: 13/28 (46%) 3 patients required further sialendoscopy. 4 patients had further minor obstructive symptoms controlled by analgesia
Arkedian et al. ³⁰	N=37, 33SM, 4P	Multiple sialolithiasis only	SE + grasping instrumentation, laser (5), none: dexamethasone 8 mg injected at the end of the procedure	Prednisone 20 mg bid for 3 d	No.	Augmentin 875 mg bid for 7 d Eto pain (NSAID) 200 mg tds for 5d	32/37 (86.5%) Long term success: 30/37 (81%) 2 patients went on to have surgical excision of the affected gland due to parenchymal stones or recurrent swelling. Timing of recurrence not reported. 6/8 symptom-free at follow-up (75%) Mean follow up 22mo
Nummhem et al. ³¹	N=8, 8P	Sialolithiasis only	SE + CSA	Corticosteroid regime not specified	Yes. Corticosteroids were used to prevent immediate post-operative swelling at the operation site and to minimize scarring and potential stenosis formation in the duct system	All patients received antibiotics and corticosteroids during and immediately after the procedure (a total of 2-3 dosages)	Stone-free at 12-mo follow-up 50/52.6 (96%) Absence of symptoms at 12-mo follow-up=51/52.6 (97.33%)
Nahidi ³²	N=526, 96P, 416SM, 14SL	Sialolithiasis only	SE + laser (143) SE + CSA (383) Dexamethasone 12 mg injected intraoperatively	Dexamethasone 12 mg over 48 h (not specified whether oral or IV) (8 mg on the second day and 4 mg on the third day)	Yes. To prevent post-operative swelling	Amoxicillin (dose not specified) for 7 d	
Bawazir et al. ³³	N=70, 29P, 41SM	Sialolithiasis (39), Stenosis (31)	SE + dilation, grasping instrumentation SE + CSA None: bismuthazone (4mg/1 ml) rinsing of structures	Corticosteroid regime not specified	Yes. Antibiotic and/or corticosteroid if the intervention had been traumatic and had involved a lot of manipulation	Post-operative medication included adjuvant analgesic with antiseptic mouthwash in all cases	Operative success = 60/70 (84%) 3-mo symptom improvement = 65/70 92.9%
de Paiva Leite et al. ³⁴	N=187, 162P, 25SM	Stenoses only	SE + dilation none: inductal Hydrocortisone irrigation at the end of the procedure	Prednisone 40 mg daily for 5 to 7 d, or 40 mg daily for 7 d, followed by a dose reduction by half each week for 4 wk.	Yes. To minimize scarring and potential recurrent stenosis after sialendoscopy.	Prophylactic IV antibiotics (Augmentin) during the procedure.	Long term success: 146/187 (78%) Oral steroids for more than 7 d reduced the likelihood of a revision procedure by 93%.

Abbreviations: CSA, combined surgical approach; N, number; NR, not reported; P, parotid gland; SE, sialendoscopy; SL, sublingual gland; SM, submandibular gland.

(variation by gland, pathology, and treatment), it was not appropriate to perform any measurement of consistency, formal meta-analysis of the outcomes, or additional analyses. Therefore, we limited this study to a qualitative systematic review.

Risk of Biases, Quality of Evidence, and Limitations

Eight studies were retrospective/observational, with no control group with which to compare. Moreover, most of the studies reported results on both sialolithiasis and ductal stenoses, 2 diagnoses with very different development, management and prognosis,³⁴ and associated systemic disease (such as Sjogren's disease) were also not considered. Only 1 study was prospective comparing patients with ductal stenoses that had no steroids after sialendoscopies and those who had postoperative oral steroids for more than 7 days and less than 7 days.²⁴

It is likely that several variables other than oral steroids influenced the results, such as surgical experience, operative technique, ductal irrigation, combined surgical approach, use of stents, and administration of post-operative antibiotics or non-steroidal anti-inflammatory medication.

Theoretically, administration of steroids post-operatively would have minimal effect on the immediate success of the procedure but may affect long term outcomes by a reduction in late re-stenosis. Such results have already been observed in other surgical specialties such as urology and general surgery.^{35,36} Unfortunately, in this review, long-term success rates were not uniformly reported. Nor was there a generally adopted follow up regimen or outcome measurement for sialendoscopy, all of which makes a comparison of results between studies difficult.³⁷ Only 5 studies described a rationale for oral corticosteroid use as part of the post-operative management.

The steroid regimens were not described explicitly in 4 of the studies, but in 4 of the remaining 5 studies, a prednisone total daily dose of 40 to 50mg was used. One study described dexamethasone (12mg over 48 hours) as the agent of choice.

Gillespie³⁸ also mentioned use of oral corticosteroids postoperatively, however that publication did not meet the inclusion criteria because it was an expert opinion paper describing operative techniques. The author mentions using prednisone 40mg once daily for 3 days, as part of his post-operative treatment of obstructive salivary gland disease with sialendoscopy and a combined surgical approach. He stated that prednisone was "indicated in the presence of underlying purulent or inflammatory exudate" and also used Augmentin[®] (dose unspecified) and Guaifenesin[®] (1200 mg twice daily).

As only 1 relevant paper used "corticosteroids" or "steroids" as a subject heading, it is possible that the search

strategy has overlooked some papers that describe the use of oral corticosteroids in the text. It is also possible that many more centers performing sialendoscopy use oral steroids routinely, but do not report their experience in the literature.

When comparing this review to the large 2015 systematic review by Atienza and López-Cedrún,⁸ only 3 of the 49 studies (6.1%) in that review describe routine use of oral corticosteroids postoperatively. These studies^{26,27,30} were all identified through our literature search and included in our review (Table 1). A further 4/49 studies (8.2%) describe the administration of oral corticosteroids for complications. Only 13/49 studies (26.5%) describe routine intraductal corticosteroid irrigation, which suggests that peri-operative corticosteroid administration is a technique that is either not widely adopted or is under-reported in the relevant literature.

Implications for Research

The effects of using oral corticosteroids have already been extensively studied in other specialties but research on the prescription of these drugs after minimally invasive treatment of salivary glands is still lagging behind.

In this subject, studies are frequently being published regarding the intraductal use of corticosteroids, but the results with their oral administration still need to be further investigated. Well-designed prospective cohort studies with longer postoperative follow-up are needed to establish the effect of these medications in the sialendoscopy outcomes.

Conclusion

There is a paucity of evidence on whether oral corticosteroids confer a greater success rate and reduce the need for further operations after sialendoscopy for obstructive salivary gland disease. This review shows that most centers that use oral corticosteroids after minimally invasive treatment of salivary ducts are unaware of the specific results with this treatment. More high-quality evidence is required in the form of a comparative study or randomized controlled trial, with appropriate long-term follow up. To date, the benefits of oral steroids after sialendoscopy for ductal stenoses have been clearly described in only 1 paper,²⁴ but the risk versus benefit of oral steroid administration remains as yet undefined, and requires further study.

Acknowledgment

The author SDPL acknowledges Middlemore Clinical Trials (Auckland, New Zealand) for the support during this research.

Author Contributions

GD, SDPL, TH, RPM: Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation

of data for the work. GD, SDPL, RPM, ZA: Drafting the work or revising it critically for important intellectual content. SDPL, RPM, ZA: Final approval of the version to be published. GD, SDPL, TH, ZA, RPM: Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.


Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iD

Sandro de Paiva Leite  <https://orcid.org/0000-0001-8686-6603>

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>, <https://www.embase.com>, <https://www.proquest.com>, and <https://www.cochranelibrary.com>. These data were derived from the resources available in the public domain as described in the "References" section below.

References

1. Capaccio P, Torretta S, Ottavian F, Sambataro G, Pignataro L. Modern management of obstructive salivary diseases. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007;27(4):161-172.
2. Koch M, Zenk J, Iro H. Algorithms for treatment of salivary gland obstructions. *Otolaryngol Clin North Am.* 2009;42(6):1173-1192.
3. Ianovski I, Morton RP, Ahmad Z. Patient-perceived outcome after sialendoscopy using the glasgow benefit inventory. *Laryngoscope.* 2014;124(4):869-874.
4. Singh PP, Gupta V. Sialendoscopy: introduction, indications and technique. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;66(1):74-78.
5. Koch M, Iro H, Künzel J, Psychogios G, Bozzato A, Zenk J. Diagnosis and gland-preserving minimally invasive therapy for Wharton's duct stenoses. *Laryngoscope.* 2012;122(3):552-558.
6. Su YX, Xu JH, Liao GQ, et al. Salivary gland functional recovery after sialendoscopy. *Laryngoscope.* 2009;119(4):646-652.
7. Strychowsky JE, Sommer DD, Gupta MK, Cohen N, Nahlieli O. Sialendoscopy for the management of obstructive salivary gland disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(6):541-547.
8. Atienza G, López-Cedrón JL. Management of obstructive salivary disorders by sialendoscopy: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(6):507-519.
9. Chang JL, Eisele DW. Limited distal sialodochotomy to facilitate sialendoscopy of the submandibular duct. *Laryngoscope.* 2013;123(5):1163-1167.
10. Chandra SR. Sialendoscopy: review and nuances of technique. *J Maxillofac Oral Surg.* 2019;18(1):1-10.
11. Razavi C, Pascheles C, Samara G, Marzouk M. Robot-assisted sialolithotomy with sialendoscopy for the management of large submandibular gland stones. *Laryngoscope.* 2016;126(2):345-351.
12. Su C-H, Hung S-H. Easy insertion into the duct: the use of an angiocatheter as a sialendoscopy applicator. *Laryngoscope.* 2018;128(6):1392-1394.
13. Capaccio P, Torretta S, Pignataro L, Koch M. Salivary lithotripsy in the era of sialendoscopy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017;37(2):113-121.
14. Fritsch MH. Sialendoscopy and lithotripsy: literature review. *Otolaryngol Clin North Am.* 2009;42(6):915-926.
15. Su CH, Lee KS, Tseng TM, Hung SH. Post-sialendoscopy ductoplasty by salivary duct stent placements. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:189-195.
16. Gallo A, Capaccio P, Benazzo M, et al. Outcomes of interventional sialendoscopy for obstructive salivary gland disorders: an Italian multicentre study. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016;36(6):479-485.
17. Erkul E, Çekin E, Güngör A. Long-term outcomes of sialendoscopy in the management of sialolithiasis and idiopathic chronic sialadenitis with ductal Scars. *Türk Arch Otorhinolaryngol.* 2019;57(2):75-80.
18. Schwartz N, Hazkani I, Goshen S. Combined approach sialendoscopy for management of submandibular gland sialolithiasis. *Am J Otolaryngol.* 2015;36(5):632-635.
19. Capaccio P, Torretta S, Di Pasquale D, Rossi V, Pignataro L. The role of interventional sialendoscopy and intraductal steroid therapy in patients with recurrent sine causa sialadenitis: a prospective cross-sectional study. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(1):148-155.
20. Koch M, Iro H, Zenk J. Role of sialoscopy in the treatment of Stensen's duct strictures. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(4):271-278.
21. Gillespie MB, Intaphan J, Nguyen SA. Endoscopic-assisted management of chronic sialadenitis. *Head Neck.* 2011;33(9):1346-1351.
22. Koch M, Iro H, Klintworth N, Psychogios G, Zenk J. Results of minimally invasive gland-preserving treatment in different types of parotid duct stenosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(9):804-810.
23. Lele SJ, Hamiter M, Fourrier TL, Nathan CA. Sialendoscopy with intraductal steroid irrigation in patients with sialadenitis without sialoliths. *Ear Nose Throat J.* 2019;98(5):291-294.
24. de Paiva Leite SH, Morton RP, Ahmad Z, Marchal F. Do postoperative oral corticosteroids improve results after sialendoscopy for ductal stenosis? *Laryngoscope.* 2021;131:E1503-E1509.
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
26. Marchal F, Dulguerov P, Becker M, Barki G, Disant F, Lehmann W. Specificity of parotid sialendoscopy. *Laryngoscope.* 2001;111(2):264-271.
27. Marchal F, Dulguerov P, Becker M, Barki G, Disant F, Lehmann W. Submandibular diagnostic and interventional

- sialendoscopy: new procedure for ductal disorders. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(1):27-35.
28. Modayil PC, Jacob V, Manjaly G, Watson G. Intracorporeal electrokinetic lithotripsy: an advancement in minimally invasive management of parotid duct calculus. *J Laryngol Otol*. 2008;122(4):428-431.
 29. Meyer A, Delas B, Hibon R, Faure F, Dehesdin D, Choussy O. Sialendoscopy: a new diagnostic and therapeutic tool. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2013;130(2):61-65.
 30. Ardekian L, Klein HH, Araydy S, Marchal F. The use of sialendoscopy for the treatment of multiple salivary gland stones. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(1):89-95.
 31. Numminen J, Sillanpää S, Virtanen J, Sipilä M, Rautiainen M. Retrospective analysis of a combined endoscopic and transcutaneous technique for the management of parotid salivary gland stones. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2014;76(5):282-287.
 32. Nahlieli O. Complications of sialendoscopy: personal experience, literature analysis, and suggestions. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(1):75-80.
 33. Bawazeer N, Carvalho J, Djennaoui I, Charpiot A. Sialendoscopy under conscious sedation versus general anesthesia. A comparative study. *Am J Otolaryngol*. 2018;39(6):754-758.
 34. Gillespie MB, Walvekar RR, Schaitkin BM, Eisele DW. *Gland-Preserving Salivary Surgery: A Problem-Based Approach*. Springer International Publishing; 2018.
 35. Viville C, Fournier R, Werthenschlag J. Treatment of tuberculous stenosis of the ureter by use of a modelling ureteral catheter. Apropos of 11 cases. *J Urol Nephrol (Paris)*. 1977;83(7-8):477-487.
 36. Pih GY, Kim DH, Gong EJ, et al. Preventing esophageal strictures with steroids after endoscopic submucosal dissection in superficial esophageal neoplasm. *J Dig Dis*. 2019;20(11):609-616.
 37. Pezier TF, Prasad S, Marchal F. Towards an international database of benign salivary disease: RE: management of obstructive salivary disorders by sialendoscopy: a systematic review 1. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016;54(8):968-969.
 38. Gillespie MB. Combined parotid techniques. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018;26(2):133-143.