MARCELLA FERREIRA GOBBI

**Toxicidade aguda em cavidade oral e glândulas salivares em pacientes
submetidos à arcoterapia volumétrica modulada
na região de cabeça e pescoço**

São Paulo

2020

MARCELLA FERREIRA GOBBI

**Toxicidade aguda em cavidade oral e glândulas salivares em pacientes
submetidos à arcoterapia volumétrica modulada
na região de cabeça e pescoço**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obter o título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais

Orientador: Profa. Dra. Luciana Corrêa

São Paulo

2020

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Gobbi, Marcella Ferreira.

Toxicidade aguda em cavidade oral e glândulas salivares em pacientes submetidos à arcoterapia volumétrica modulada na região de cabeça e pescoço / Marcella Ferreira; orientador Luciana Corrêa. -- São Paulo, 2020.

113 p. : tab., fig. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Radioterapia de Intensidade Modulada. 2. Neoplasias de cabeça e pescoço. 3. Toxicidade aguda. 4. Mucosite. 5. Radioterapia. I. Corrêa, Luciana. II. Título.

Gobbi MF. Toxicidade aguda em cavidade oral e glândulas salivares em pacientes submetidos à arcoterapia volumétrica modulada na região de cabeça e pescoço. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 17/12/2020

Banca Examinadora

Prof. Dr. Eduardo Weltman

Instituição: HCFMUSP Julgamento: Aprovada

Profa. Dra. Carolina dos Santos Moreno

Instituição: HIAE Julgamento: Aprovada

Profa. Dra. Fernanda de Paula Eduardo

Instituição: HIAE Julgamento: Aprovada

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, por todas as bênçãos,

À minha orientadora Luciana Corrêa, que com paciência, rigor e carinho me acolheu e cultivou o melhor de mim. Meu crescimento pessoal com essa experiência, devo a sua orientação,

À Fernanda de Paula Eduardo e Letícia Mello Bezinelli, por todo o apoio e pela oportunidade diária de aprendizado e crescimento, e cujo exemplo me serve de guia,

À FOUSP, por toda a estrutura do curso de pós-graduação,

Ao Hospital Israelita Albert Einstein pela oportunidade de pesquisa,

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro,

À equipe da Radioterapia do Hospital Israelita Albert Einstein, em especial à Carolina dos Santos Moreno, João Rodrigo, Roberto Sakuraba e Vinicius Gonçalves pelo auxílio na concepção deste trabalho e durante sua execução,

Às colegas de pós-graduação, pela amizade e pelo apoio,

Agradeço às minhas colegas de trabalho e amigas Jaqueline, Danielle, Mariana, Fabiola, Roberta, Gabriela e Lívia pela amizade, acolhimento e paciência durante este processo.

À minha família, Ana Beatriz, Carlos e Gabriella, pelo apoio e suporte ao longo dessa jornada e por entenderem a minha ausência quando foi necessário,

E, por fim, ao meu marido e melhor amigo Raymundo, por seu carinho, apoio incondicional e paciência. Sem você a conclusão deste sonho não seria possível.

Dedico este trabalho à Marcia Ferraz de Almeida, que me inspirou a atuar na oncologia.

RESUMO

Gobbi MF. Toxicidade aguda em cavidade oral e glândulas salivares em pacientes submetidos à arcoterapia volumétrica modulada na região de cabeça e pescoço [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Corrigida.

A radioterapia (RT) em pacientes portadores de neoplasias malignas em região de cabeça e pescoço (CCP) é uma modalidade de terapia que apresenta grande eficácia em relação ao controle locorregional e à sobrevida. Contudo, pode gerar toxicidades, tais como mucosite oral, xerostomia, alteração do paladar, disfagia e alterações nutricionais, que impactam negativamente na qualidade de vida dos pacientes. A arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) é uma modalidade radioterápica que reduz a dose de radiação ionizante em tecidos sadios e demanda menor tempo de aplicação, minimizando os efeitos adversos em órgãos de risco. Em função de suas recentes aplicações no Brasil e no mundo, são poucos os trabalhos que descrevem os fatores de risco para o aparecimento de efeitos colaterais agudos na região da cavidade oral. O objetivo deste estudo foi verificar a frequência e o momento de aparecimento da mucosite oral, disfagia, xerostomia e alterações do paladar em pacientes submetidos à VMAT na região de cabeça e pescoço, bem como verificar os fatores dosimétricos e não-dosimétricos associados a essas alterações. Também foi objetivo a verificação do impacto dessas condições na redução de massa corpórea e modificações da dieta. Para isso, foram analisados retrospectivamente prontuários (n=95) de pacientes submetidos à técnica VMAT na região de cabeça e pescoço, tratados no Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo, SP, Brasil). Foram consideradas para o estudo tanto variáveis relacionadas à dosimetria quanto relacionadas ao paciente e à neoplasia. A dose média na cavidade oral exibiu mediana de 35Gy e na mucosa oral, 29Gy. As doses médias nas glândulas parótidas foram de 25Gy (em ambos os lados) e das submandibulares, de 42Gy (do lado direito) e 48Gy (do lado esquerdo). Os pacientes que exibiram graus severos de mucosite oral (graus 3 e 4) tiveram frequência de 45,8%, com mediana de dose acumulada de 37Gy. As lesões iniciaram por volta da 9ª sessão e atingiram seu grau máximo por volta da 15ª sessão de radioterapia.

Observou-se que dose máxima na cavidade oral $\geq 65\text{Gy}$ ($\text{OR}=5.030$) e quimioterapia concomitante ($\text{OR}=7.560$) foram fatores preditivos para mucosite oral severa. A mucosite oral severa ($\text{grau} \geq 3$) foi associada a modificação de dieta sólida ($\text{OR}=18.00$, $p<0.001$), necessidade de sonda nasointestinal/gastrostomia ($\text{OR}=23.10$, $p=0.002$) e perda de massa corpórea $\geq 5\%$ ($\text{OR}=6.4$, $p<0.001$). A disfagia esteve presente na maioria dos pacientes (83.2%), sendo detectada a partir da décima sessão e com dose acumulada de 22Gy. Não foi possível detectar fatores preditivos para disfagia. Boa parte dos pacientes (86.3%) reportou xerostomia, a qual foi detectada a partir da 8ª fração de RT. Nesse caso, apenas dose média na parótida direita $\geq 25\text{Gy}$ foi fator de risco para essa condição ($\text{OR}=10.000$, $p=0.044$). Também a grande maioria (82.1%) dos pacientes reportou alterações do paladar, que foram associados à dose média na mucosa oral $\geq 35\text{Gy}$ ($\text{OR}=12.800$, $p=0.021$) e presença de xerostomia ($\text{OR}=12.400$, $p<0.001$). Concluiu-se que o risco de mucosite oral severa, alterações de paladar e xerostomia durante o tratamento realizado com a técnica VMAT estão associados a doses máximas acima de 65Gy na cavidade oral, acima de 35Gy de dose média na mucosa oral e acima de 25Gy de dose média na glândula parótida, respectivamente. Essas condições podem determinar importantes alterações de dieta e perda de massa corpórea, devendo ser prevenidas por meio de medidas intensas de cuidados orais, principalmente a partir da 8ª sessão da RT.

Palavras-chave: Arcoterapia volumétrica modulada. Câncer de cabeça e pescoço. Toxicidades agudas. Mucosite oral. Radioterapia em cabeça e pescoço.

ABSTRACT

Gobbi MF. Oral cavity and salivary glands acute toxicities in head and neck patients treated with volumetric modulated arc therapy [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Corrigida.

Radiotherapy (RT) in patients with head and neck malignant neoplasm is known to present great efficacy in terms of locoregional control and survival. Notwithstanding, it may cause toxicities, such as oral mucositis, xerostomia, taste alteration, dysphagia and nutritional alterations, that have a negative impact on patients' quality of life. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) is a radiotherapy technique that reduces ionizing radiation received by healthy tissues and doses demand less time to be delivered in comparison to other methods, minimizing side effects in organs at risk. Since VMAT is fairly new, there is still shortage of papers describing risk factors for acute side effects in the oral cavity. The purpose of this study was to verify the beginning and the frequency in which oral mucositis, dysphagia, xerostomia and taste alterations occurred in patients submitted to head and neck VMAT, as well as investigate dosimetric and non-dosimetric factors associated with these alterations. This study also served purpose in assessing the impact of the aforementioned conditions in body weight loss and dietary modifications. The methods used consisted of a retrospective study of medical records of 95 patients submitted to the VMAT technique in head and neck region, all treated in Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo, SP, Brazil). Were included in the analysis dosimetry-related variables and variables related to patients and neoplasm as well. The mean dose presented a median of 35Gy in the oral cavity and 29Gy in the oral mucosa. The mean dose in the parotid glands was 25Gy (both sides), and in the submandibular glands were 42Gy (right side) and 48Gy (left side). Patients with acute oral mucositis (scores 3 and 4) corresponded to 45.8%, with accumulated dose median of 37Gy. The lesions started around the 9th session and peaked at around the 15th session. It was also showed that maximum dose in the oral cavity ≥ 65 Gy (OR=5.030) and concurrent chemotherapy (OR=7.560) were predicting factors for acute oral mucositis. Acute oral mucositis (score ≥ 3) was associated with solid dietary modifications (OR=18.00, $p < 0.001$), necessity of nasogastric tube (OR=23.10,

p=0.002) and body weight loss $\geq 5\%$ (OR=6.4, p<0.001). Dysphagia was present in most patients (83.2%) and was detected starting at the 10th session with accumulated dose of 22Gy. It was not possible to detect any predicting factor for dysphagia. A high portion of patients (86.3%) reported xerostomia, which was detected starting at the 8th fraction of RT. In this case, only the mean dose in the right parotid $\geq 25\text{Gy}$ constituted a predicting factor for this condition (OR=10.000, p=0.044). Also, a high portion of patients (82.1%) reported taste alterations, that were associated with mean dose in the oral cavity $\geq 35\text{Gy}$ (OR=12.800, p=0.021) and the presence of xerostomia (OR=12.400, p<0.001). The study concluded that the risk of acute oral mucositis, taste alterations and xerostomia during the VMAT treatment is associated with maximum dose over 65Gy in the oral cavity, mean dose over 35Gy in the oral mucosa and mean dose over 25Gy in the parotid gland, respectively. These conditions could predict relevant dietary alterations and body weight loss, which should be preventively treated by means of intense oral care, especially as of the 8th fraction of RT.

Keywords: Volumetric modulated arc therapy. Head and neck cancer. Acute toxicities. Oral mucositis head and neck radiotherapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 5.1 - Fluxograma de seleção dos pacientes.....	55
Figura 5.2 - Box-plot dos dias de mucosite oral para cada grau. Traço horizontal – mediana; X – média; whiskers – valores mínimo e máximo; retângulo – primeiro e terceiro quartis. Valor de p pelo teste de Dunn	61
Figura 5.3 - Mapeamento cronológico das toxicidades agudas analisadas, de acordo com mediana de doses acumuladas.	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1-	Comparação de técnicas de RT em relação aos parâmetros: unidades monitoras por fração, beam on time e exemplo de dose recebida em órgão de risco (cavidade oral).....	22
Tabela 2.2-	Doses médias recomendadas para os órgãos de risco em relação a disfagia, xerostomia e mucosite oral	26
Tabela 2.3-	Publicações entre os anos de 2010 e 2020 que descreveram a mucosite oral na IMRT e ou VMAT, com menção a dosimetria, gradação da mucosite oral e fatores preditivos da mucosite oral.....	31
Tabela 5.1-	Características dos pacientes (n=95 pacientes).....	56
Tabela 5.2-	Características clínicas das neoplasias tratadas (n=95 pacientes)	57
Tabela 5.3-	Mediana dos valores (em Gy) de dosimetria empregados na RT com a técnica VMAT (n=95 pacientes)	58
Tabela 5.4-	Comparação de doses médias entre o estudo de Cui et al., 2019, e o presente trabalho	58
Tabela 5.5-	Frequência de quimioterapia adjuvante e do tipo de quimioterápico (n=95 pacientes)	59
Tabela 5.6-	Características da mucosite oral nas diferentes fases da radioterapia com a técnica VMAT (n=95 pacientes)	60
Tabela 5.7-	Análise univariada de fatores associados à mucosite oral grau ≥ 3	62
Tabela 5.8-	Análise multivariada (regressão logística) dos fatores de risco para mucosite oral.....	62
Tabela 5.9-	Características da disfagia durante a radioterapia com a técnica VMAT (n=95 pacientes)	63

Tabela 5.10- Análise univariada de fatores associados à disfagia	64
Tabela 5.11- Características da dor em cavidade oral/odinofagia durante a radioterapia com a técnica VMAT (n=95 pacientes)	65
Tabela 5.12- Características da xerostomia durante a radioterapia com a técnica VMAT (n=95 pacientes)	65
Tabela 5.13- Análise univariada de fatores associados à presença de xerostomia..	66
Tabela 5.14- Análise multivariada (regressão logística) dos fatores de risco para xerostomia	67
Tabela 5.15- Características das alterações do paladar durante a radioterapia tipo VMAT (n=95 pacientes)	67
Tabela 5.16- Análise univariada de fatores associados à alteração do paladar	68
Tabela 5.17- Análise multivariada (regressão logística) dos fatores de risco para alteração do paladar relacionados à dosimetria da RT.....	69
Tabela 5.18- Análise multivariada (regressão logística) dos fatores de risco para alteração do paladar	69
Tabela 5.19- Características das condições nutricionais dos pacientes nas diferentes fases da radioterapia do com a técnica VMAT (n=95 pacientes).....	71
Tabela 5.20- Regressão logística do risco de alterações nutricionais tendo como variável exploratória mucosite oral grau ≥ 3	72
Tabela 5.21- Regressão logística do risco de alterações nutricionais tendo como variável exploratória alteração do paladar	72

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1	Características gerais da arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) ..	22
2.2	VMAT, cânceres de cabeça e pescoço e órgãos de risco	24
2.3	Risco de mucosite oral na VMAT	28
2.4	Xerostomia	34
2.5	Alterações do paladar	38
2.6	Perda de massa corpórea	40
2.7	Disfagia e dor	42
3	OBJETIVOS	45
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	47
4.1	Seleção dos prontuários	47
4.2	Cuidados bucais	48
4.3	Avaliação de alterações bucais durante a RT	49
4.4	Avaliação de alterações nutricionais	49
4.5	VMAT	50
4.6	Coleta de informações do prontuário	51
4.7	Período do tratamento	52
4.8	Análise estatística	52
5	RESULTADOS	55
5.1	Pacientes e tratamento antineoplásico	55
5.2	Mucosite oral	59
5.3	Disfagia	63
5.4	Dor em cavidade oral/odinofagia	64
5.5	Xerostomia	65
5.6	Alterações do paladar	67
5.7	Condições nutricionais	69

6	DISCUSSÃO.....	75
6.1	Mucosite oral.....	75
6.2	Xerostomia	78
6.3	Alterações do paladar	80
6.4	Alterações nutricionais	81
6.5	Disfagia	83
7	CONCLUSÕES.....	85
	REFERÊNCIAS	87
	ANEXOS.....	97

1 INTRODUÇÃO

Os cânceres em região de cabeça e pescoço (CCP) englobam diversos tipos diferentes de neoplasias. Incluídos neste grupo estão os cânceres de cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe, nasofaringe, seios paranasais e glândulas salivares. Os CCP, em sua maioria, são originados a partir de tecido epitelial (carcinomas), porém podem também afetar outros tecidos como mesenquimal, neural e ósseo (Cohen et al., 2018). Apesar de já ser bem estabelecido que o uso crônico de álcool e tabaco são fatores de risco para o desenvolvimento dos CCP em faixas etárias mais avançadas, o papilomavírus humano (HPV) também tem sido responsável pelo crescimento do número de casos, principalmente em populações mais jovens (Chow, 2020). Em 2018, os CCP foram considerados pela *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) como o sétimo mais comum do mundo (Bray et al., 2018). No Brasil, estima-se que 41 mil novos casos da doença são registrados por ano, segundo Instituto Nacional do Câncer (INCA) (INCA, 2019).

A radioterapia(RT) é amplamente utilizada como modalidade terapêutica para o tratamento de CCP, sendo uma das terapias com maior eficácia. Alguns tipos de neoplasias que não são classificadas como CCP podem ser elegíveis para receberem RT nessa região, como é o caso de melanomas e linfomas. A RT pode ser utilizada em diversos regimes de tratamento, de forma isolada como monoterapia, como terapia adjuvante após cirurgias, ou ainda associada a quimioterapia. A ação da radiação ionizante em células neoplásicas se dá de forma direta (quebra da fita de ácido desoxirribonucleico -DNA, levando à morte celular) e indireta (produção intracelular de radicais livres, levando ao estresse oxidativo).

Com o passar dos anos, as técnicas envolvendo a RT foram evoluindo, tanto no aspecto de equipamentos mais modernos quanto no avanço dos programas de planejamento, permitindo tratamentos cada vez mais específicos e precisos para cada caso. Nos CCP, essa precisão se tornou fundamental para a preservação de estruturas sadias que não precisariam ser irradiadas ou que sofreriam danos potencialmente permanentes com a ação da radiação ionizante, justamente por sua proximidade topográfica com a área tumoral a ser tratada (Brouwer et al., 2015).

Para o planejamento desse complexo tratamento, são necessárias diversas etapas para garantir a qualidade e segurança na entrega da dose prescrita de radiação ionizante e diminuição de efeitos adversos quando possível. É então definido o volume do alvo tumoral, estudando sua relação com as estruturas anatômicas adjacentes e o delineamento destas estruturas (Brouwer et al., 2015).

Para a região da mucosa oral, as técnicas de delineamento não possuem um consenso nos serviços de RT, muitas vezes variando de acordo com a instituição. Isso se torna um desafio para padronização de doses de segurança e controle de toxicidades relacionadas a RT. O objetivo desta restrição de doses na cavidade oral, glândulas salivares e músculos constritores da faringe, laringe e esôfago são, respectivamente, minimizar a mucosite oral, xerostomia e disfagia que normalmente acomete pacientes submetidos a RT nestas regiões (Tolentino et al., 2011).

Ultimamente, a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) tem sido considerada a modalidade mais indicada para os CCPs, devido à melhor distribuição das doses no volume tumoral e ao menor risco de danos aos órgãos de risco (Osborn, 2017). Contudo, constitui uma técnica complexa, que demanda maior tempo de planejamento e sessões mais longas de radiação, além de exigir checagem de alta qualidade no tocante à segurança da entrega de dose e maior número de unidades monitoras. Em função disso, criou-se uma variação da IMRT denominada “arcoterapia volumétrica modulada” (VMAT), a qual promove precisão e distribuição da dose similar à IMRT, a partir da rotação simples ou dupla da fonte de radiação, em sessões com tempo de duração menor (Osborn, 2017).

Desde sua introdução na área da medicina, a VMAT tem sido utilizada para o tratamento de CCPs. Contudo, existem poucas publicações científicas sobre o impacto dessa técnica em cabeça e pescoço. Uma revisão recente demonstrou existir somente 17 artigos publicados em língua inglesa entre os anos de 2009 e 2016 (Osborn, 2017), a maioria comparando o planejamento realizado na VMAT com outras técnicas conformacionais. Somente dois artigos abordaram o tema de toxicidade aguda durante a VMAT (Scorsetti et al., 2010; Doornaert et al., 2011), os quais foram inconclusivos quanto às vantagens dessa técnica na redução da toxicidade em cabeça e pescoço (Osborn, 2017). Alguns estudos se propuseram a elaborar modelos preditivos para os efeitos adversos em região de cabeça e

pescoço para a IMRT, porém, apenas um artigo científico aborda exclusivamente a técnica VMAT (Mazzola et al., 2016).

Em função de uma das vantagens da VMAT ser a redução do risco de exposição à radiação ionizante nos tecidos sadios, e considerando a ausência de informação quanto à toxicidade aguda dessa modalidade terapêutica em cabeça e pescoço, se faz necessário descrever as características da toxicidade aguda em cavidade oral e glândulas salivares, e os distúrbios nutricionais observados em pacientes submetidos à RT com a técnica VMAT e estabelecer os fatores de risco para essas reações adversas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Ao longo das últimas décadas, conforme foram se aprimorando as técnicas em relação aos exames de imagem e modernizando os *hardwares*, foi possível a transição de técnicas de RT 2D para 3D. A RT conformacional 3D (RTC-3D) foi a primeira técnica a se utilizar a tomografia computadorizada para o planejamento de entrega de doses cada vez mais precisas, dando forma tridimensional ao volume alvo (referido como planejamento alvo-dirigido). Com a evolução dos aceleradores lineares, foi possível o uso de colimadores de múltiplas lâminas para controlar a fluência (feixe de fótons bidimensional) do feixe de radiação, surgindo a RT de intensidade modulada (IMRT), cuja variação deu origem a VMAT. A IMRT se tornou muito indicada para neoplasias em cabeça e pescoço pela maior eficiência na cobertura de formatos complexos e maior preservação de estruturas sadias, em relação a RTC-3D (Mohan et al., 2019). Esta maior preservação traduziu-se também em menores toxicidades agudas para o paciente, como é o caso da mucosite oral e outras abordadas neste trabalho. Dentre as vantagens da VMAT, estão principalmente o menor tempo de aplicação (redução de 70%), onde a referência é o tempo em que a fonte está produzindo a radiação ionizante (“*beam on time*”) e menor quantidade de unidades monitoras (redução de 60%), como exemplificado na tabela 2.1. Vale lembrar que dentre os planejamentos realizados com VMAT, também há diferenças entre a utilização de 1 ou mais arcos em relação aos aspectos mencionados acima (Dai et al., 2015).

Tabela 2.1 - Comparação de técnicas de RT em relação aos parâmetros: unidades monitoras por fração, beam on time e exemplo de dose recebida em órgão de risco (cavidade oral)

	RTC-3D	IMRT	VMAT 1 arco	VMAT 2 arcos
Unidades monitoras por fração	995.4	994.9	427	523
Beam on time (s)	-	836	245	356
Dose em Cavidade oral (Gy)	66.7	55.5	-	54.8

RTC-3D-radioterapia conformacional 3D, IMRT-radioterapia de intensidade modulada, VMAT-arcoterapia volumétrica modulada

Adaptado de Rodriguez (2003) e Dai et al. (2015).

2.1 Características gerais da arcoterapia volumétrica modulada (VMAT)

A VMAT está baseada na utilização de colimadores multilaminares dinâmicos com liberação do feixe de radiação em rotação contínua, proporcionando a modulação da fluência do feixe de radiação ionizante durante a sua administração. Podem ser utilizados um ou mais arcos, com potencial de rotação variável, que atinge até 360° (Osborn, 2017). A técnica permite a adoção de ampla gama de ângulos para distribuição dos feixes, promovendo maior homogeneidade de radiação nos tecidos-alvos, principalmente em alvos com formas complexas. Já a IMRT permite uma seleção específica de ângulos, podendo acarretar em maior preservação de estruturas críticas, dependendo da relação geométrica destas estruturas com o alvo (Dai et al., 2015).

O planejamento com a VMAT é similar ao da IMRT, ou seja, definem-se inicialmente os campos (ou arcos) de entradas de feixes de radiação ionizante e realiza-se a otimização das fluências, ajustando-se os valores de dose para o(s) volumes(s) alvo(s) e órgãos de risco de acordo com limites pré-estabelecidos. Em seguida, são feitas simulações matemáticas acerca da distribuição de dose

planejada no tecido alvo e nos órgãos de risco, as quais são importantes como medida de segurança no planejamento (Watanabe, 2015).

O delineamento das estruturas-alvos e dos órgãos de risco é uma etapa crucial no processo de planejamento e depende de uma técnica tomográfica acurada e do bom diagnóstico do médico (Watanabe, 2015). A comparação de estudos sobre a toxicidade em órgãos de risco pode ficar comprometida em função de variações na técnica de delineamento das estruturas e da subjetividade inerente à interpretação dos limites dos tecidos (Osborn, 2017).

Dois parâmetros são utilizados, em geral, para se avaliar a eficácia da técnica radioterápica: os índices de homogeneidade da dose (distribuição uniforme da dose absorvida no volume alvo de planejamento) e os índices de conformidade (quociente entre o volume tratado e o volume alvo de planejamento). Estudos apontam para maior conformidade e homogeneidade de dose quando foram usados dois arcos, em comparação ao uso de um único arco (Dai et al., 2015; Osborn, 2017). Também foi visto que há maior homogeneidade de dose na técnica VMAT com dois arcos quando comparado à IMRT clássica. Já no âmbito de conformidade da dose, os resultados comparando VMAT e IMRT são controversos, e, no geral, possuem resultados similares (Dai et al., 2015; Osborn, 2017).

A VMAT tem como vantagem a rapidez da entrega da totalidade da fração de radiação ionizante. Na técnica IMRT, a duração é consideravelmente maior para executar o mesmo tratamento (10 minutos para VMAT versus 25 minutos, aproximadamente, para IMRT, chegando a até 70% de redução do tempo). Essa redução no tempo da sessão é fator importante não somente para o maior conforto do paciente no curso do tratamento, mas também por aumentar a chance de o paciente se manter na mesma posição durante toda a sessão, aumentando a acurácia da entrega da dose como planejado (Dai et al., 2015).

A diminuição das unidades monitoras na VMAT também é outra vantagem. Comparada à IMRT, a redução chega a ser de 36-66%, independentemente do planejamento ou sistema de entrega da dose (Verbakel et al., 2009; Dai et al., 2015; Osborn, 2017). A alta quantidade de unidades monitoras entregue pela técnica IMRT pode aumentar as chances de neoplasias secundárias ao tratamento, dado o aumento da chance de o paciente ficar exposto a baixas doses de radiação ionizante em regiões fora do campo-alvo. Nesse sentido, a VMAT potencialmente diminuiria a chance dessa intercorrência. Mais estudos sobre esse tema, contudo, ainda

precisam ser conduzidos para que se confirme essa hipótese e como isso se traduz em benefícios para o desfecho clínico (Dai et al., 2015; Osborn, 2017).

2.2 VMAT, cânceres de cabeça e pescoço e órgãos de risco

As informações disponíveis em relação às toxicidades agudas associadas à técnica VMAT ainda são escassas. Em estudo recente, Cui et al. (2019) investigaram a influência dessa técnica (n=88) na qualidade do planejamento e possível redução de toxicidade, comparando a IMRT (n=134). Foi visto que a VMAT preservou melhor os órgãos de risco, mantendo boa cobertura do PTV e redução de dose no geral. Essa vantagem dosimétrica se refletiu diretamente em benefícios clínicos como redução da disfagia (59 vs 38.6%) e da xerostomia (41 vs 28.4%), bem como da mucosite grau ≥ 2 , quando comparado a IMRT. Já a mucosite oral severa não apresentou melhores resultados, sendo formulada a hipótese de que, apesar de receber menor V20Gy e V30Gy, a VMAT incorporou maior área da mucosa oral recebendo V10Gy em relação a IMRT (Cui et al., 2019).

Os resultados clínicos da VMAT para CCPs ainda são incertos, em função do baixo número de artigos científicos publicados que abordam detalhadamente as toxicidades agudas e tardias desta técnica (Osborn, 2017). Para os cânceres de sinonasais (Frederic-Moreau et al., 2019) e de nasofaringe (Fang et al., 2019), a VMAT associada ou não a quimioterapia promoveu aumento da sobrevida global e controle locorregional do tumor, com toxicidade reduzida e melhora na manutenção da qualidade de vida. Contudo, a principal contribuição da técnica, em conjunto com a IMRT, é o fato de reduzir a morbidade, principalmente no tocante aos órgãos de risco.

Os órgãos de risco na região de cabeça e pescoço são divididos em (Basu; Bhaskar, 2019):

- estruturas ópticas - globo ocular, retina, nervo óptico, quiasma óptico, córnea e glândula lacrimal;
- estruturas salivares - glândulas salivares maiores - parótida, submandibular, sublingual; glândulas salivares menores – palato mole, mucosa labial superior e inferior e mucosa jugal;
- estruturas de deglutição - músculos constritores faríngeos, músculos esofágicos, base da língua e laringe (glote e supraglote);
- plexo braquial;
- estruturas intracranianas – ouvido médio e ouvido interno, cóclea, canal auditivo vestibular e semicircular, tronco cerebral, glândula pituitária e lobo temporal.

Os critérios para delineamento e cálculo da dose nessas regiões são motivo de discussão intensa, principalmente depois do advento da IMRT. Em 2015, foi estabelecido um consenso entre instituições europeias, norte-americanas, asiáticas e australianas para delineamento de vinte e cinco estruturas localizadas na região de cabeça e pescoço (Brouwer et al., 2015). Nas situações de tumores primários em nasofaringe, orofaringe e cavidade oral, o grupo recomendou a utilização de ressonância magnética, principalmente por facilitar o contorno da glândula parótida e dos músculos constritores faríngeos.

Os parâmetros de dose-volume para os órgãos de risco em cabeça e pescoço também foram revistos após a adoção da IMRT. As doses de radiação ionizante propostas foram baseadas nos efeitos colaterais agudos da IMRT publicados na literatura a partir de 2010. Antes dessa data, os valores adotados eram baseados nas recomendações da QUANTEC (*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*), os quais foram estabelecidos a partir da RT bidimensional e da

conformacional tridimensional, estando, portanto, desatualizados para a realidade da IMRT (Brodin; Tomé, 2018). A tabela 2.2 resume as doses médias indicadas para as regiões anatômicas que podem gerar disfagia, xerostomia e mucosite oral, complicações de particular interesse do presente projeto.

Tabela 2.2 – Doses médias recomendadas para os órgãos de risco em relação a disfagia, xerostomia e mucosite oral

Complicação	Doses médias recomendadas	
	QUANTEC	Brodin e Tomé (2018)
<i>Disfagia</i>		
Laringe	<50 Gy (para ter <30% de aspiração)	<40Gy (para ter <24% de disfagia)
	<44 Gy (para ter <20% de edema)	
MCF	<50Gy (para ter <20% de disfagia)	<50-60Gy (para ter <20% de disfagia)
<i>Xerostomia</i>		
Parótidas	<25Gy nas duas glândulas ou pelo menos uma delas com <20Gy	<25Gy nas duas glândulas ou pelo menos uma delas com <20Gy (para ter <20% de xerostomia)
<i>Mucosite oral</i>		
Mucosa oral*	Sem recomendação específica	<41.8Gy (risco menor de mucosite graus 2 e 3) V30 <73% (risco menor de mucosite)

MCF – músculos constritores faríngeos.

* As doses na mucosa oral são difíceis de serem estabelecidas, pois não há consenso de quais estruturas devem ser consideradas como “mucosa oral”, nem como esses parâmetros devem ser estabelecidos.

Fonte: O autor.

Não existem parâmetros específicos de doses para os órgãos de risco na VMAT. Há alguns estudos demonstrando que os danos aos órgãos de risco provocados por essa técnica são similares àqueles gerados pela IMRT (Dai et al., 2015; Osborn, 2017). A literatura é controversa nesse aspecto, e não foi possível ainda comprovar se a VMAT é realmente mais vantajosa em relação à IMRT, principalmente pela falta de padronização da execução dos estudos. Pode-se afirmar, por enquanto, que as duas técnicas preservam os órgãos de risco com eficiência semelhante.

Vanetti et al. (2009) analisaram 29 pacientes com tumores localizados em áreas anatômicas variadas (orofaringe, hipofaringe e laringe) e encontraram maior preservação da medula, tronco cerebral e glândula parótida contralateral utilizando a VMAT com dois arcos quando comparada com IMRT (Vanetti et al., 2009).

Dai et al. (2015), por outro lado, compararam os planejamentos para IMRT clássica e VMAT em 15 pacientes com neoplasia de orofaringe. Constataram que a técnica IMRT estática se mostrou superior na preservação dos órgãos de risco em relação à VMAT. Ocorreu entrega de doses menores em estruturas críticas como tronco cerebral, medula espinal e laringe (a depender da sua relação geométrica com o volume alvo). Os autores conjecturaram que, provavelmente, a maior otimização de angulação dos feixes promovida pela IMRT pode ter influenciado nesses resultados, promovendo doses menores na medula espinal, tronco cerebral, parótida contralateral e glote. Entretanto, a VMAT com dois arcos promoveu doses menores em mandíbula e cavidade oral (redução de cerca de 7Gy). Na VMAT foi possível também obter maior homogeneidade no volume alvo quando comparada à IMRT. Isso poderia ser explicado pelo fato de a VMAT utilizar-se de maior quantidade de ângulos de irradiação, distribuindo a mesma dose de forma mais uniforme. Os resultados da técnica VMAT com arco único foram inferiores em todos os aspectos dosimétricos (Dai et al., 2015).

Com relação à toxicidade nos órgãos de risco, somente dois trabalhos avaliaram o efeito da VMAT nos tecidos sadios. O estudo de Doornaert et al. (2011) demonstrou que metade dos pacientes submetidos à VMAT apresentaram mucosite grau 3 (n=35), 85% grau 2 de xerostomia, e todos os pacientes, exceto um, precisaram de sonda nasoenteral para alimentação (Doornaert et al., 2011). Já Scorsetti et al. (2010) relataram que apenas 28% dos pacientes submetidos à VMAT

apresentaram mucosite grau 3 e nenhum paciente precisou de sonda nasointestinal para nutrição. É importante ressaltar que, nesses estudos, os volumes alvo tratados eram considerados extensos, devido ao grau avançado dos tumores, além do fato de que todos os pacientes estavam realizando quimioterapia concomitantemente, o que é conhecido por exacerbar a toxicidade do tratamento de uma forma geral (Scorsetti et al., 2010).

2.3 Risco de mucosite oral na VMAT

A mucosite oral é a toxicidade aguda mais comum em pacientes submetidos à RT de cabeça e pescoço, com frequência de ocorrência variando de 40 a 90%, impactando de forma importante na qualidade de vida e no andamento do tratamento (Elting et al., 2008; Li et al., 2017; Thomsen; Vitetta, 2018). Normalmente ocorre a partir da terceira semana de tratamento (Sanguineti et al., 2012; Chen et al., 2015; Mazzola et al., 2016). As alterações hiperêmicas e ulcerações em cavidade oral e orofaringe são resultado dos danos da radiação ionizante nos tecidos da mucosa oral; particularmente o tecido epitelial exibe diminuição da renovação celular, fato que causa atrofia e ulceração da mucosa (Mallick et al., 2016; Tolentino et al., 2011). Tais alterações favorecem o aparecimento de infecções oportunistas e, frequentemente, complicam a mastigação, a deglutição, a fonação e o controle alérgico (Tolentino et al., 2011; Mazzola et al., 2016; Orlandi et al., 2018).

Dependendo do grau de mucosite e limiar de dor do paciente, opioides, corticosteroides e medicações tópicas são necessárias para minimizar e controlar os sintomas, havendo alto índice de internação do paciente (Elting et al., 2007; Mazzola et al., 2016). A fotobiomodulação também é aplicada como protocolo de prevenção e tratamento da mucosite oral associada à RT, apresentando significativa redução da severidade, duração e necessidade de uso opioides e favorecendo o reparo das lesões (Mallick et al., 2016; Zecha et al., 2016; Peng et al., 2017; Zadik et al., 2019).

Efeitos sistêmicos indiretos também podem se instalar em consequência da mucosite oral, tais como perda de massa corpórea e desnutrição. Pode-se considerar essas complicações como motivos de interrupção do tratamento ou de desistência do tratamento por parte do paciente, influenciando, ainda, o sucesso do tratamento geral e o prognóstico da doença (Elting et al., 2007; Mazzola et al., 2016; Chiang et al., 2020).

Muitos fatores podem influenciar a incidência e severidade da mucosite oral nos pacientes expostos à RT, como local do tumor (bastante influente para a severidade da mucosite oral, principalmente porque se a localização tumoral estiver em regiões intraorais, ficará mais difícil a preservação de estruturas adjacentes a ele), volume tratado, tipo de fracionamento da dose de radiação ionizante, dose total, tempo de tratamento e associação ou não com quimioterapia (Thames et al., 1990; El-Sayed; Nelson, 1996; Mazzola et al., 2016; Orlandi et al., 2018). Mais especificamente, o risco de mucosite oral severa aumenta quando há quimioterapia concomitante à RT e quando é feito um esquema de fracionamento e ou quando são adotadas doses que não respeitam o limite para preservação da mucosa oral e orofaríngea; nesse caso, deveriam ser abaixo de 32-39Gy ou 9.5Gy por semana (Orlandi et al., 2018). Para melhor planejamento das terapias de suporte ao longo da radioterapia, modelos preditivos envolvendo dosimetria para a mucosite oral têm sido feitos há alguns anos, em sua maioria para a técnica IMRT.

A tabela 2.3 expõe os principais estudos realizados entre 2010 e 2020, com foco exclusivamente em analisar a dosimetria, fatores preditivos e fatores de risco para mucosite oral, restringindo assim a quantidade e artigos selecionados. Não foram incluídos trabalhos que apenas citaram a incidência de mucosite oral. Foram selecionados artigos relacionados à VMAT e IMRT, sendo excluídos os trabalhos que abordam a RT conformacional, por não refletir a semelhança de distribuição de dose partilhadas pela VMAT e IMRT.

Tabela 2.3 – Publicações entre os anos de 2010 e 2020 que descreveram a mucosite oral na IMRT e ou VMAT, com menção a dosimetria, gradação da mucosite oral e fatores preditivos da mucosite oral

Ref	Local do tumor	Técnica radioterápica	Avaliação da cavidade oral	Gradação MO	Fatores preditivos de mucosite oral
Mazzola et al. (2016)	Orofaringe cavidade oral	eVMAT (n=50) Radioquimioterapia (n= 30)	Semanal	EORTC: G0 - 4% G1 - 26% G2 - 50% G3 - 20% G4 - 0%	<ul style="list-style-type: none"> Tempo de duração do tratamento e quimioterapia Dmáx. ≥65 Gy - 4x mais toxicidade (grau≥2).
Orlandi et al. (2018)	Nasofaringe	IMRT (n=70) VMAT (n=62) Radioquimioterapia (n= 132)	Semanal	CTCAE (4.03): G≥3 - 30.3% Grau Médio≥1.5 - 30.3%	<ul style="list-style-type: none"> Dmédia Em cavidade oral - duração da mucosite (G≥1,5), Dméd. em parótidas - MO G≥3 Menor fracionamento com doses maiores na cavidade oral - MO G≥3
Bhide et al. (2012)	Orofaringe laringe	eIMRT (n=144) Radioquimioterapia (n= 144)	Semanal	Sem dados	<ul style="list-style-type: none"> Dméd. 51Gy em mucosa oral - 50% de probabilidade de G3
Li et al. (2017)	Nasofaringe	IMRT (n=92) Radioquimioterapia (n= 92)	Diária	EORTC: G0 - 5,43% G1 - 29,35% G2 - 44,56% G3 - 20,65% G4 - 0%	<ul style="list-style-type: none"> V30>73% - MO ≥3. Perda de massa corpórea ≥ 5% - 4x mais chance de MO G≥3
Wang et al. (2012)	Cavidade oral	IMRT (n=48)	Semanal	CTCAE (3.0): PCO: G0/1 - 75%, G2 - 25%, G3 - 0% NPCO: G0/1 - 0%, G2 - 54,2%, G3 - 45,8%	Sem detecção de fatores preditivos.
Sanguineti et al. (2012)	Orofaringe	IMRT (n=164) Radioquimioterapia (n= 93)	Semanal	Sem dados	<ul style="list-style-type: none"> Quimioterapia concomitante Exposição de 10.1Gy/semana na mucosa oral

CTCAE-European Organization for Research and Treatment of Cancer. EORTC-Common Terminology Criteria for Adverse Events. PCO-preservação da cavidade oral. NPCO-não preservação da cavidade oral. MO-mucosite oral

Fonte: O autor.

Orlandi et al. (2018) realizaram um estudo que descreveu alguns fatores preditivos para mucosite oral, tanto para o pico (durante a RT) quanto para avaliação longitudinal (avaliação da duração da mucosite oral após o término da RT), em pacientes com tumores de nasofaringe, com a técnica IMRT (n=70) e VMAT (n=62) concomitante à quimioterapia. Dois parâmetros foram considerados para o modelo de dose-resposta: mucosite oral com grau igual ou maior que 3 (pelo menos uma vez durante a RT) e grau médio de mucosite oral durante as semanas de tratamento igual ou maior que 1,5. Os autores verificaram que a dose média recebida pela glândula parótida tem relação com a severidade de mucosite oral. Além disso, o fator tempo de duração do tratamento também foi ressaltado, sendo que doses maiores que 30Gy por seis semanas aumentaram a chance de desenvolvimento de mucosite oral. Houve também um impacto da dose média de radiação ionizante recebida pela cavidade oral e a duração da mucosite. Esses achados ressaltam a importância de otimizar não apenas a dose máxima, mas também a dose média recebida pela cavidade oral durante a RT. Outro achado desse estudo foi que um maior índice de massa corporal (IMC) teve associação com maior risco de mucosite oral severa, agindo então como um possível fator modificador de dose-resposta. Não houve discussão de diferenças das duas técnicas (IMRT, VMAT) nesse estudo (Orlandi et al., 2018).

Um estudo feito por Mazzola et al. (2016) destacou os possíveis fatores de previsibilidade para mucosite oral em cânceres em orofaringe e cavidade oral pela técnica VMAT (n=50). Foi verificado que, mesmo sendo possível uma ótima distribuição de dose de radiação ionizante no volume alvo, ainda é difícil minimizar altas doses em mucosa oral dentro do volume-alvo de planejamento. Além disso, mucosite oral grau 3 foi relacionada com 10% de perda de massa corpórea. O tempo médio de aparecimento de mucosite oral foi na terceira semana de tratamento. Tempo de duração do tratamento e quimioterapia concomitante foram os fatores de maior influência para mucosite oral, sendo que uma dose máxima ≥ 65 Gy foi associada com 4x mais toxicidade (grau ≥ 2) (Mazzola et al., 2016).

Li et al. (2017) detectaram uma dose média acumulada de 37Gy para o aparecimento de mucosite oral grau 3. O paciente acumulou, em média, 35Gy para sair de Grau 0 e atingir o grau 2 de mucosite oral. Este foi o único estudo realizado com avaliação diária, sendo que a Dmédia para G3 foi de 37Gy e de 35Gy para G0-

2. A perda de peso corporal e $V30 > 73\%$ foram preditivos para mucosite oral severa, sendo que para uma perda de peso $\geq 5\%$, o risco de mucosite oral $G \geq 3$ aumenta 4 vezes (Li et al., 2017). Bhide et al. analisaram que a probabilidade de 50% de chance de desenvolvimento de mucosite oral $G \geq 3$ está relacionada com Dmédia em mucosa oral de 51Gy. Além disso, o gradiente linear de dose (aumento da probabilidade de G3 para cada 1 Gy) foi 0.6% para mucosa oral e 2.4% para mucosa faríngea (Bhide et al., 2012). Sanguineti et al. (2012) concluíram que a quimioterapia concomitante e volume de mucosa oral exposta a 10.1Gy/semana são fatores preditivos independentes do desenvolvimento de mucosite oral confluyente durante o tratamento com IMRT.

Podemos notar pela análise da tabela 2.3 que há uma grande falta de padronização entre as escalas de mucosite utilizadas (EORTC, CTCAE, OMS), dificultando a análise comparativa entre as toxicidades agudas. Destaca-se também o fato de que na maioria dos trabalhos foi feita avaliação e documentação semanal do paciente, acarretando, conseqüentemente, em uma maior chance de perda do início verdadeiro dos sinais e sintomas, se estes começaram, por exemplo, um dia depois da avaliação semanal.

2.4 Xerostomia

A literatura atua é escassa em relação ao estudo da xerostomia na técnica VMAT, portanto, o presente trabalho se baseou também na técnica IMRT para referências em relação à xerostomia em pacientes irradiados. A xerostomia (sensação de boca seca) é um dos efeitos adversos mais comuns em pacientes submetidos à RT em região de cabeça e pescoço. Acarreta dificuldades de mastigação, deglutição, desconforto, dificuldade de fala e diminuição importante da qualidade de vida, bem como possível alteração da microbiota bucal (Hawkins et al., 2018; Wu; Leung, 2019). Constitui em uma sintomatologia de origem multifatorial que está relacionada a hipossalivação, diminuição do pH bucal e aumento da viscosidade salivar (Hawkins et al., 2018).

Os efeitos da radiação ionizante em glândulas salivares levam a danos estruturais em seu parênquima e alterações na composição da secreção salivar. Clinicamente, o paciente pode relatar xerostomia e apresentar, também, alterações importantes no fluxo salivar. Isso ocorre principalmente pelo dano às glândulas parótidas e glândulas submandibulares, que produzem cerca de 80% da saliva (Wu; Leung, 2019). As glândulas parótidas são responsáveis pela maioria do fluxo salivar estimulado (cerca de 60%), enquanto as glândulas submandibulares atuam na salivação em repouso (cerca de 80%) e na lubrificação oral pela produção de mucinas (Hoyne et al., 2017; Hawkins et al., 2018). Tais estruturas estão frequentemente localizadas próximas às áreas alvo em CCP, sendo muito difícil evitar a irradiação, levando a diversos níveis de xerostomia e hipossalivação. A preservação das glândulas salivares pode ser considerada mais difícil em termos de redução de dose, por estar muitas vezes mais próxima ao volume tumoral alvo; porém, o foco dos planejamentos mais recentes tem sido a tentativa de preservação de pelo menos as glândulas contralaterais (Hoyne et al., 2017).

As funções de digestão, lubrificação e de ação antimicrobiana podem ficar reduzidas em glândulas salivares expostas à radiação ionizante. A severidade da xerostomia depende da dose entregue às glândulas salivares (Wu; Leung, 2019). É difícil prever o retorno à normalidade do fluxo salivar, podendo chegar a meses. Frequentemente o dano às glândulas salivares é permanente, havendo em vários casos somente remissão parcial. Esses efeitos também podem estar relacionados à dose recebida no local, à extensão da área irradiada e ao tipo de glândula salivar irradiada (Tolentino et al., 2011; Chen et al., 2013).

Diversas técnicas de preservação das glândulas salivares foram propostas. Muitos autores e algumas recomendações de instituições normativas de RT sugerem que a dose média de ambas as glândulas salivares deva ser mantida abaixo de 25-26Gy em ambas as glândulas, ou pelo menos abaixo de 20Gy em uma das glândulas, para preservação do fluxo salivar. Porém, nem sempre é possível incluir no planejamento a dose citada, principalmente se o tumor estiver localizado próximo à glândula (Bentzen et al., 2010; Hawkins et al., 2018; Wu; Leung, 2019). A influência da dose em cavidade/mucosa oral na presença de xerostomia também é discutida, devido à presença de glândulas salivares menores em toda a extensão da mucosa oral e da glândula sublingual, e se este seria um possível órgão de risco,

porém ainda com baixa prioridade de preservação (Eisbruch et al., 2001; Hoebbers et al., 2013; Hawkins et al., 2018).

Frequentemente, mesmo seguindo tais recomendações, pelo menos 40% dos pacientes ainda desenvolvem xerostomia significativa com IMRT. Em relação à glândula submandibular contralateral, a indicação mais usual é que seja entregue uma dose inferior a 39Gy. O aumento da dose média entregue às glândulas submandibulares e parótidas também foi associado à piora da xerostomia (Hawkins et al., 2018). Outro estudo afirma que o fluxo salivar diminuiu exponencialmente (saliva estimulada, -1,2%, e saliva não estimulada, -2,2%) de acordo com o aumento da dose recebida nas glândulas salivares e que já foram acima de 39Gy. Um dos fatores limitantes da avaliação da xerostomia, nos pacientes de CCP em geral, é a falta de padronização da avaliação e diversos estudos avaliam clinicamente a cavidade oral (inspeção visual do ressecamento oral), o que pode não corresponder verdadeiramente à xerostomia reportada pelo paciente (Hawkins et al., 2018).

Para demonstrar o impacto da preservação das glândulas parótidas e submandibulares na qualidade de vida dos pacientes submetidos à IMRT, Chen et al. analisaram cintilografias dessas estruturas (antes da RT e após 1 e 2 anos) de 31 pacientes submetidos à RT em região de cabeça e pescoço, sendo que 19 destes pacientes realizaram quimioterapia concomitante ao tratamento. Nesse estudo, a dose média recebida pela parótida ipsilateral variou entre 26.9-74.8Gy (média 51.7Gy), enquanto na parótida contralateral variou entre 7.6-56.6Gy (média 36.7Gy). A valor médio de recuperação da excreção da parótida foi de 70% após 1 ano e 68% após 2 anos do término da RT. Nas parótidas que receberam dose igual ou maior que a dose média (44.69Gy), o valor da recuperação da excreção salivar foi, em média, de 41% em 1 ano e 2 anos. Nas parótidas que receberam dose menor que a dose média, a recuperação foi, em média, de 83% em 1 ano e 78% em 2 anos. Foi encontrada uma forte correlação entre recuperação da excreção da glândula parótida e dose média recebida nessa glândula (Chen et al., 2013).

Apesar de estar claro que a técnica IMRT preserva muito melhor a função salivar e diminui a xerostomia em comparação à RT tridimensional conformacional convencional (Nutting et al., 2011), pacientes ainda apresentam morbidade e índices de xerostomia importantes (Hawkins et al., 2018).

Não foi encontrado nenhum estudo para a técnica VMAT em relação a dosimetria de preservação das glândulas parótidas e submandibular e índices de xerostomia específicos. Apenas um estudo, desenvolvido por Hoyne et al. (2017) abordou a comparação da preservação das glândulas salivares nas técnicas IMRT e VMAT, avaliando 10 pacientes com CCP avançado. Foram realizados os planejamentos retrospectivos de IMRT e VMAT, com intuito de analisar a preservação da glândula salivar contralateral, sem impactar o volume-alvo de planejamento. Em relação ao tempo de aplicação, a VMAT foi 68% mais rápida, demonstrou melhor conformidade da dose e reduziu unidades monitoras. IMRT e VMAT foram semelhantes na entrega de dose no volume-alvo de planejamento. Conseguiu-se manter a dose média na glândula salivar contralateral abaixo de 39Gy em todos os pacientes para ambas as técnicas. Contudo, a VMAT conseguiu reduzir a dose média para 31.5Gy, contra 34.5Gy gerada pela IMRT (Hoyne et al., 2017).

Para reforçar a importância de preservação não apenas da glândula parótida, quando isso for possível, Little et al. afirmaram que as doses médias em cavidade oral, glândula parótida e glândula submandibular foram preditivos significativos tanto para xerostomia reportada pelo paciente quanto para xerostomia graduada pelo clínico. Dose média em cavidade oral <40Gy e dose média em glândula submandibular <50Gy foram associadas com baixa xerostomia reportada pelo paciente e observador em quase todos os períodos de tempo analisados (Little et al., 2012).

Os trabalhos atuais tendem a focar bastante na duração da xerostomia reportada pelo paciente, mas informações sobre seu início são escassas. Outro foco importante visto na literatura é a associação da hipofunção das glândulas salivares com a xerostomia, sendo assim, muitos artigos abordam dosimetrias relacionadas a efeitos da radiação ionizante a estas glândulas e exames de imagem para avaliar danos estruturais, bem como sua relação com a qualidade de vida. Chen et al. (2013) verificaram que a recuperação da excreção da glândula parótida é fortemente

correlacionada com a dose média recebida por ela. A preservação de pelo menos uma parótida e uma glândula submandibular prevê um melhor score de qualidade de vida e salivação menos viscosa (o que pode ser responsável pela xerostomia reportada pelo paciente). Novas intervenções estão sendo estudadas para minimizar o dano em glândulas salivares, como por exemplo a movimentação cirúrgica da parótida previamente à RT, a próton terapia para CCP e, mais recentemente, o potencial de manutenção da função salivar pela preservação geográfica da região das glândula parótida onde se localizam células-tronco (Hawkins et al., 2018).

2.5 Alterações do paladar

A sensação do paladar depende de várias estruturas presentes no sistema olfativo e digestório, dentre elas as papilas gustativas, encontradas principalmente no dorso lingual. São compostas por células especializadas que possuem meia-vida diversa, variando de 8-12 dias a 24 dias (Asif et al., 2020). As alterações de paladar em pacientes oncológicos podem ser decorrentes da RT em região de cabeça e pescoço e da quimioterapia (principalmente cisplatina, 5-FU e taxanos), ou decorrentes de glossectomia (Asif et al., 2020). Em pacientes com CCP, a ocorrência de alterações do paladar pode chegar a 75% (Irvine et al., 2014).

É uma das primeiras e mais comuns complicações da RT em região oral, e um dos principais fatores que levam à inapetência e consequente desnutrição, perda de massa corpórea, anorexia e diminuição da qualidade de vida (Irvine et al., 2014; Asif et al., 2020). Alguns estudos sugerem que uma alteração significativa do paladar pode ocorrer 4-5 semanas após o início da RT. Normalmente é reversível, mas não há previsibilidade do retorno do paladar normal, podendo se prolongar ou serem permanentes. Trabalhos afirmam que, na maioria dos pacientes, o retorno do paladar se dá de 1-4 meses após o término da RT. Contudo, também há estudos afirmando que essa recuperação é incompleta ou nula, mesmo após alguns anos do fim do tratamento. As informações disponíveis são controversas (Asif et al., 2020).

A origem dessa condição envolve a interação da radiação ionizante com as papilas gustativas ou com os nervos responsáveis pela sensação do paladar, que sofrem efeitos citotóxicos. Há sugestões de que as papilas gustativas sejam os alvos principais, principalmente quando o retorno do paladar se dá mais rapidamente. Sendo assim, a persistência desse sintoma poderia estar relacionada a danos aos nervos, principalmente os nervos lingual e glossofaríngeo (Mossman, 1986; Yamashita et al., 2006). Não será abordada a recuperação dessas alterações no presente trabalho, focando-se nas manifestações presentes durante a radioterapia.

As alterações do paladar podem ser percebidas clinicamente com doses próximas de 30Gy, sendo que o pico dos sintomas pode acontecer entre 3 e 4 semanas após o início da RT (aproximadamente 50Gy acumulados) (Yamashita et al., 2006; Irune et al., 2014). É questionável se o volume da língua a ser irradiado poderia ter influência nesses sintomas. É importante ressaltar que os estudos associando dosimetria na RT com alterações do paladar são muito escassos e não tão recentes (apenas 1 encontrado após 2010). A maioria dos estudos aborda o pico dos sintomas, não o começo, e são em sua maioria voltados à qualidade de vida e à recuperação do paladar após a RT. Outras investigações associam alterações do paladar com diminuição do fluxo salivar, fato que ainda carece de evidências científicas.

Em trabalho recente de Asif et al. (2020), realizado com 21 pacientes de CCP submetidos a IMRT e VMAT, as alterações do paladar foram analisadas incluindo testes com sabores doce, amargo, salgado e azedo, em diferentes momentos da RT. Foi também formulada a hipótese de haver interferência do fluxo salivar nesse processo. Não foram feitas diferenciações nem comparações quanto a técnica radioterápica adotada. Não foi encontrada nenhuma relação significativa entre dose máxima ou média em cavidade oral com a alteração de paladar global. Também não houve correlação entre doses em diferentes áreas da língua com a sensação dos sabores específicos. Uma população de estudo maior seria necessária para confirmar esses resultados. Foi encontrada uma correlação positiva entre sialometria e alterações do paladar, ou seja, a pontuação do paladar foi pior quando o fluxo salivar estimulado e não estimulado estava menor. Outro achado do estudo foi uma recuperação rápida de paladar de sabores específicos em um prazo de um mês (Asif et al., 2020).

A relação dose-alteração de paladar não está muito clara. Essa relação não foi confirmada, sendo relevante o fator temporal (Yamashita et al., 2006). Mirza et al. (2008) e Sapir et al. (2016) encontraram associações entre doses em cavidade oral e porção anterior da língua e alterações do paladar, com a hipótese de que o aumento de doses em mucosa oral causa danos aos receptores gustativos da mucosa e em glândulas salivares menores (Mirza et al., 2008; Sapir et al., 2016).

2.6 Perda de massa corpórea

Os pacientes com CCP submetidos à RT são um grupo de alto risco para desnutrição e perda de massa corpórea, principalmente pela alta probabilidade de disfagia que o paciente sofrerá e em consequência de alterações do paladar, mucosite e alterações metabólicas decorrentes do tratamento oncológico (Irvine et al., 2014; Langius et al., 2016). A frequência de pacientes com perda de massa corpórea pode variar de 37 a 88% se submetidos à RT associada à quimioterapia, e ser de pelo menos 10% em pacientes tratados somente com RT (Mallick et al., 2013; Langius et al., 2016). A radioquimioterapia pode agravar o quadro nutricional, contribuindo para desidratação, anorexia, náuseas e vômitos, prejudicando o curso do tratamento (Mallick et al., 2013). Por isso, o acompanhamento do nutricionista é essencial, principalmente para aconselhamento e suplementação de nutrientes. Podem ser necessária alimentação artificial via sonda nasogástrica e gastrostomia, para evitar a desnutrição. Em alguns casos específicos de alta probabilidade de desnutrição do paciente, a alimentação artificial pode ser indicada desde o início da RT (Garg et al., 2010). Outro fator prejudicial da perda de massa corpórea é a mudança física do paciente, podendo alterar contornos anatômicos, o que pode acarretar mudanças dosimétricas do volume tratado (Mallick et al., 2013).

Em estudo realizado por Langius et al., 2016, foi executado um modelo de previsão para perda de massa corpórea em pacientes submetidos a quimiorRT em região de cabeça e pescoço. Com 895 pacientes incluídos na pesquisa, foi possível verificar que a irradiação em região do pescoço foi fator mais influente para previsão da perda de massa corpórea (OR=3,2 para irradiação unilateral e OR=4,1 para bilateral), seguido de doses no tumor primário acima de 65Gy (OR=2,10), RT conformacional tridimensional em relação à IMRT (OR=1.7), escores de performance (OR=0.55) e finalmente idade mais jovem (OR=0.84), sendo que a prevalência de perda crítica de massa corpórea foi de 50%. Foi encontrado que a idade foi inversamente associada com a perda de massa corpórea na radioquimioterapia, pacientes mais idosos apresentando menor risco. Também foi discutido que uma das limitações do estudo foi não conseguirem delinear órgãos de risco para perda de massa corpórea crítica, devido ao grande número de pacientes; a dose utilizada para avaliação desse quesito foi o volume-alvo total do pescoço, substituindo a dose nas estruturas de deglutição (Langius et al., 2016). Outro achado foi que as toxicidades agudas e início da perda de massa corpórea crítica começaram após uma semana de tratamento, dado contrário ao consenso da *Academy of Nutrition and Dietetics and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, que afirma que tais efeitos ocorrem a partir da segunda semana de tratamento.

Mallick et al. (2013) mostraram, em estudo realizado com 103 pacientes submetidos a IMRT e RT conformacional tridimensional, que o volume-alvo de planejamento pode influenciar a ocorrência de perda de massa corpórea. Foi visto que uma dose prescrita para um volume acima de 235cm³ ou um volume-alvo de planejamento acima de 615cm³ foi, além da radioquimioterapia, o fator preditivo principal para perda de massa corpórea crítica. A dose prescrita acima de 60Gy também foi associada com maior média de massa corpórea. Tais fatores ligados ao tratamento foram associados com maior risco de perda >5% do massa corpórea pré-tratamento (Mallick et al., 2013).

Em uma publicação recente de Jackson et al. (2020), foram avaliados os fatores de risco e clínicos e dosimétricos para incidência e duração de uso de sonda nasoenteral em pacientes submetidos a técnica IMRT para CCP. Foram incluídos nesse estudo 114 pacientes, sendo elegíveis paciente com ou sem radioquimioterapia. Os pacientes receberam a sonda nasoenteral previamente ao

tratamento. Foi a sonda foi indicada para pelo menos 25% das necessidades nutricionais; os pacientes foram acompanhados por um nutricionista durante e após 8 semanas do término do tratamento. Foram analisados também os delineamentos das estruturas de risco de cada paciente. Análise multivariada mostrou que o estadiamento T>3 e linfadenopatia nível II foram fatores independentes significativamente preditivos para a incidência e duração do uso da sonda nasoenteral. A dose média >36Gy recebido pelo esôfago favoreceu a indicação da sonda, bem como a sua maior permanência. A dose média recebida pela base da língua afetou significativamente a incidência, enquanto a dose média nos músculos constritores da faringe alterou a duração do uso da sonda (Jackson et al., 2020).

2.7 Disfagia e dor

Em pacientes submetidos a RT para CCP, a dor é uma das principais manifestações clínicas e de maior desafio no manejo. Frequentemente, são necessários o uso de analgésicos opioides e corticosteroides para controle algico, por vezes refratário a qualquer tipo de medicação. A origem da dor em pacientes com CPP pode ser derivada do tumor, do tratamento cirúrgico ou da radioterapia (Bossi et al., 2019). Durante a RT, muitos estudos associam a presença de dor com o início e severidade da mucosite oral e disfagia, relacionando também ao grau da mucosite oral (Bossi et al., 2019). Esta dor derivada da disfagia/odinofagia e mucosite oral pode levar a redução da alimentação, desidratação, internações hospitalares, perda de massa corpórea e deficiências nutricionais, prejudicando ainda mais o estado psicológico, aumentando custos e levando a interrupções ao tratamento (Sonis, 2013; Trotti et al., 2013; Bossi et al., 2019).

A disfagia, disfunção da deglutição, pode estar associada a diversas origens, entre elas a localização tumoral, tipo de cirurgia prévia à RT disfunção dos músculos constritores da faringe (MCF) e esôfago pela radiação ionizante e mucosite oral (Feng et al., 2007; Levendag et al., 2007; Mazzola et al., 2016; Li et al., 2017).

Mazzola et al., em 2016, verificaram toxicidades agudas em paciente com neoplasias em cavidade oral e orofaringe, submetidos à VMAT, e demonstraram

incidência de disfagia aguda G1 em 32% dos pacientes, G2 em 38%, G3 em 6%, sem registros de G4(escala EORTC). A mucosite oral G3 teve relação com a disfagia ($p=0.001$) (Mazzola et al., 2016). O mesmo autor, em 2014, identificou um risco maior de desenvolver disfagia quando doses aos MCF não foram restringidas (dose média>50Gy, dose máxima>60Gy, V50>70%). O MCF superior não foi associado com disfagia aguda, mas sim, tardia. O MCF inferior não apresentou correlação com disfagia. Apenas o musculo cricofaríngeo foi associado a uma disfagia aguda G2 (dose máxima>60Gy) Não foi feita diferenciação de técnica, sendo incluídos VMAT e IMRT na mesma análise (Mazzola et al., 2014).

Otter et al. (2015), analisaram 253 pacientes submetidos a RT e radioquimioterapia para análise de disfagia e concluíram que a quimioterapia concomitante e dose média ao MCF inferior foram preditivos para disfagia G3.

3 OBJETIVOS

Geral:

Caracterizar mucosite oral, disfagia, xerostomia e alterações do paladar nos pacientes submetidos à VMAT na região de cabeça e pescoço, bem como verificar a influência dessas condições nas alterações de dieta e de massa corpórea.

Objetivos específicos:

- a) Descrever a frequência de xerostomia, alterações do paladar e mucosite oral, bem como a severidade desta, em pacientes submetidos à técnica VMAT.
- b) Verificar se há associação entre mucosite oral e xerostomia com localização e estadiamento do tumor primário e variáveis dosimétricas na cavidade oral, mucosa oral, parótidas e glândulas submandibulares.
- c) Verificar se há associação entre índice de massa corpórea e perda de massa corpórea durante a VMAT, com severidade de mucosite e com variáveis dosimétricas na cavidade oral, mucosa oral, parótidas e glândulas submandibulares.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo dos dados registrados nos prontuários de pacientes submetidos à RT com VMAT, associada ou não à quimioterapia concomitante, cuja área de irradiação fosse em região de cabeça e pescoço. Foram consultados prontuários de pacientes atendidos a partir do ano de 2016 no serviço de RT do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) (São Paulo, SP, Brasil). Foi selecionado o ano de 2016 para coletar os dados porque foi o período em que foi adotado protocolo de cuidados bucais para os pacientes do serviço de RT, com o registro detalhado das condições bucais. A metodologia foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 10421219.5.3001.0075) (ANEXOS A e B).

4.1 Seleção dos prontuários

Os critérios de inclusão foram:

- Prontuários de pacientes maiores de 10 anos de idade, de ambos os sexos, submetidos à VMAT em região de cabeça e pescoço, com quimioterapia concomitante ou não, com irradiação em região de cavidade oral, orofaringe, nasofaringe e região cervical.
- Prontuários com informações suficientes sobre o estado de saúde bucal e geral antes do tratamento e durante o mesmo, até sua completa finalização, bem como informações sobre: doença primária, tratamento antineoplásico prévio à RT, informações sobre a massa corpórea e a estatura do paciente, antes e depois da radioterapia, descrição completa do regime de dose de radiação ionizante e o fracionamento, bem como da dose estimada nos órgãos de risco relacionados à cavidade oral.

Foram critérios de exclusão:

- Prontuários de pacientes submetidos a irradiação fora da área descrita acima.
- Prontuários de pacientes submetidos a outras técnicas de radioterapia.
- Prontuários de pacientes que não aderiram às orientações de cuidados bucais.
- Prontuários de pacientes com informações insuficientes ou duvidosas.
- Prontuários de pacientes que foram a óbito antes da finalização do tratamento.

4.2 Cuidados bucais

Todos os pacientes com planejamento para irradiação na região de cabeça e pescoço foram submetidos ao exame odontológico antes de iniciar a RT, visando a remoção de focos de infecção oral e a adequação do meio bucal. Durante a vigência da RT, os pacientes receberam cuidados bucais diários, que incluíram orientação de higiene oral com escova de dentes macia e uso de colutórios enzimáticos sem álcool três vezes ao dia. Pacientes portadores de próteses removíveis foram orientados quanto à higiene da mesma. Foi realizada laserterapia de baixa intensidade para prevenção e tratamento de mucosite oral, diariamente, cinco vezes por semana, após a sessão de RT, com protocolo adaptado de Schubert et al. (2007) e Zadik et al. (2019). A xerostomia foi atenuada por meio de medidas tópicas de hidratação oral (saliva artificial e dispositivos estimulantes salivares) e hidratação labial (hidratante labial a base de vitamina E). O tratamento de infecções oportunistas na cavidade oral também foi feito quando necessário. As condições bucais dos pacientes foram registradas diariamente no prontuário odontológico pelos cirurgiões-dentistas do HIAE.

4.3 Avaliação de alterações bucais durante a RT

Diariamente, a cavidade oral foi examinada por um cirurgião-dentista, previamente capacitado e calibrado para diagnosticar e classificar a mucosite oral. Esta foi graduada segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), como segue: Grau 0 = ausência de mucosite oral; Grau I = eritema; Grau II = eritema, ulcerações e dieta sólida; Grau III = ulceração, sem aceitação de dieta sólida (pastosa e líquida via oral); e Grau IV = introdução de nutrição enteral/parenteral (World Health Organization, 1979).

Xerostomia, disfagia e alterações do paladar foram registrados no prontuário pelo mesmo profissional, que fazia um pequeno inquérito (“Você está com sensação de boca seca? Você está com alterações do paladar? Você apresenta dor, desconforto ou dificuldade para deglutir?”), padronizado para todos os pacientes, a respeito da presença desses sintomas. O registro da resposta foi objetivo (Presença/Ausência de xerostomia; Presença/Ausência de alterações do paladar, Presença/Ausência de disfagia), sem detalhamento da intensidade e das características desses sintomas.

A dor em cavidade oral foi avaliada diariamente por escala Escala Verbal Numérica, com intensidades variando de 0 a 10, sendo Fraca (<3), Moderada (de 4 a 6), Intensa (7 a 9) e Insuportável (10) (Hjermstad et al., 2011; Thong et al., 2018) (ANEXO D).

4.4 Avaliação de alterações nutricionais

Os pacientes submetidos a RT em região de cabeça e pescoço foram avaliados semanalmente pela equipe de nutrição do departamento de RT do HIAE, até o término da radioterapia. Na avaliação foi mesurada a massa corpórea do paciente e feita anamnese para indicação de medidas de suplementação quando necessário. Os dados da avaliação foram anotados no prontuário do paciente.

4.5 VMAT

A VMAT foi realizada utilizando os Aceleradores Lineares 23EX e *TrueBeam™ System* (Varian Medical System, Inc., Palo Alto, CA, USA). Foram utilizados 2 a 3 arcos, com unidades monitoras de 600MU/min. Os pacientes foram posicionados na mesa com máscaras termoplásticas. O volume de tumor visível (GTV, do inglês “*gross tumor volume*”) foi definido como sendo o tumor primário mais os linfonodos regionais acometidos, e foi delineado nos cortes de tomografia computadorizada de planejamento (1,25 mm de espessura). O volume clínico do alvo (CTV, do inglês “*clinical target volume*”) foi definido a partir do GTV, adicionando-se uma margem de segurança levando em consideração a movimentação do paciente e dos órgãos sadios adjacentes. O volume-alvo de planejamento foi estabelecido adicionando-se 2 a 5mm na margem. O delineamento dos órgãos de risco foi realizado segundo as recomendações do *guideline Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) (Brouwer et al., 2015).

A dose de radiação ionizante prescrita para o PTV_{elect} foi de 36 a 76Gy (1.8 a 2.2 Gy/fração). A otimização da dose foi realizada no sistema de planejamento computadorizado 3D Eclipse, Versão 15.1 (Varian Medical System, Inc., Palo Alto, CA, USA). O cálculo da dose no volume-alvo visou obter 100% da dose eletiva em 95% do volume-alvo. Para cada plano, foram feitas análises quantitativas, que incluem as análises de doses no histograma de dose-volume e na estatística de dose, bem como qualitativas, que abrangem a avaliação das curvas de isodose. As restrições dosimétricas seguiram as diretrizes de Emami et al. (1991) e Brouwer et al. (2015) (ANEXO C).

Como controle de qualidade do plano de tratamento, no tocante à segurança da entrega de dose, cada plano foi transferido para um objeto simulador de polimetilmetacrilato; no acelerador linear as doses foram liberadas, registradas e avaliadas pelo físico médico. Somente após a realização do controle de qualidade do plano, é que se iniciou o tratamento do paciente. Os pacientes foram irradiados diariamente, cinco dias por semana.

4.6 Coleta de informações do prontuário

Foram coletadas as seguintes informações do prontuário:

- a) **Características do paciente:** sexo, idade, fumante (sim ou não e características do fumo), etilista (sim ou não e características da ingestão de etanol)
- b) **Características do tumor** - diagnóstico, estadiamento, localização, teste para o vírus HPV (positivo ou negativo).
- c) **Quimioterapia concomitante** – sim ou não, regime quimioterápico, dose e frequência.
- d) **VMAT** – dose total prescrita, dose por fracionamento, número de frações.
- e) **Órgãos de risco** – dose média e máxima:
 - a) superfície da mucosa oral, a qual foi delineada incluindo 3mm de espessura das seguintes regiões anatômicas: mucosa jugal, gengiva, mucosa labial superior, mucosa labial inferior, língua, assoalho bucal, palato (Yahya et al., 2016);
 - b) Cavidade oral;
 - c) glândulas submandibulares;
 - d) glândula parótida ipsilateral;
 - e) glândula parótida contralateral (b, c, d, e delineados segundo Brouwer et al., 2015).

f) **Condições nutricionais** – massa corpórea antes do tratamento e ao final da radioterapia, cálculo do IMC antes e ao final tratamento, consistência da dieta (sólida, pastosa, líquida) e via da dieta (oral, sonda nasoenteral, gastrostomia).

g) **Condições na cavidade oral:** frequência, duração (número de dias até a última sessão de RT) e período de acometimento (entre quais sessões de RT) das seguintes condições: mucosite oral (incluindo o grau máximo no período avaliado, localização das lesões em cavidade oral), dor (incluindo região oral e orofaringe unificadas na mesma medida - presença/ausência e a intensidade); xerostomia (presença ou ausência reportada pelo paciente); e alterações de paladar (presença ou ausência reportada pelo paciente).

4.7 Período do tratamento

Os dados foram coletados do prontuário desde a primeira consulta odontológica (que antecede o início da radioterapia) até o último dia de tratamento (última fração de radiação ionizante).

4.8 Análise estatística

Os dados categóricos foram apresentados em frequência absoluta e relativa, e os dados numéricos em mediana e valores mínimo e máximo. A intensidade da mucosite oral foi dicotomizada, tendo como base o grau 3. Essa variável, bem como frequência de xerostomia, alterações do paladar e disfagia foram comparadas a variáveis dosimétricas, dicotomizadas a partir da mediana dos valores, bem como a variáveis relacionadas a idade, tabagismo, etilismo, IMC e estadiamento e localização do tumor. Para tanto, foi realizada análise univariada por intermédio do

teste do qui-quadrado, corrigido pelo teste de Bonferroni. As variáveis cujo valor de p foi significativo ($p < 0.05$), foram então submetidas à análise multivariada por regressão logística “stepwise”, ajustando-se os modelos a partir do valor de p . Foi também avaliada se mucosite oral, xerostomia e alterações do paladar foram fatores de risco para perda de massa corpórea ≥ 5 , modificação de dieta sólida, necessidade de sonda nasoenteral/gastrotomia e necessidade de suprimento nutricional, adotando-se para tal, o mesmo procedimento estatístico descrito anteriormente. Em todas as situações, o nível de significância adotado foi de 5%.

5 RESULTADOS

No serviço de Radioterapia do Hospital Israelita Albert Einstein foram atendidos no total 4006 pacientes entre janeiro de 2016 e agosto de 2020, com tratamentos em sítios variados. Foi solicitado acompanhamento odontológico 101 pacientes neste período, cujos dados estão registrados em prontuário. Foram excluídos 4 pacientes por não serem tratados com VMAT e coletados dados dos 97 pacientes, porém houve exclusão de mais 2 prontuários devido à óbito antes do término do tratamento, totalizando 95 pacientes incluídos no estudo.

5.1 Pacientes e tratamento antineoplásico

A figura 5.1 mostra o fluxograma de seleção de pacientes que frequentaram o Serviço de RT do HIAE no período de 2016 a 2020.

Figura 5.1 - Fluxograma de seleção dos pacientes

Fonte: O autor.

A tabela 5.1 exibe as características dos pacientes. A mediana de idade foi de 57 anos, do sexo masculino, com predomínio de ex-tabagistas (63.2%) e não-etilistas (64,2%). A localização da neoplasia foi principalmente em língua (21.9%), orofaringe (19.8%) e região cervical (17.7%). A maioria foi carcinoma (67.4%), com estadiamento T1/T2, N2 e M0 (Tabela 5.2).

Tabela 5.1 – Características dos pacientes (n=95 pacientes)

Variável		
Sexo - n (%)		
Masculino	56	58.9
Feminino	39	41.1
Idade – mediana (mín-máx)	57	(10-97)
Tabagista – n (%)		
Tabagista atual	5	5.3
Ex-tabagista	26	27.4
Não tabagista	60	63.2
Sem informação	4	4.2
Etilista – n (%)		
Etilista frequente	11	11.6
Etilista esporádico (social)	18	18.9
Ex-etilista	1	1.1
Não etilista	61	64.2
Sem informação	5	4.2

Fonte: O autor.

A localização da neoplasia foi principalmente em língua (21.9%), orofaringe (19.8%) e região cervical (17.7%). A maioria foi carcinoma (67.4%), com estadiamento T1/T2, N2 e M0 (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 – Características clínicas das neoplasias tratadas (n=95 pacientes)

Variável	n	%
Localização da neoplasia		
Amígdala	7	7.3
Glândula parótida	14	14.6
Língua	21	21.9
Mandíbula	3	3.1
Maxila	6	6.3
Nasofaringe	6	6.3
Orofaringe	19	19.8
Rebordo alveolar	5	5.2
Região cervical	17	17.7
Outros*	10	10.4
Natureza da neoplasia		
Carcinoma	64	67.4
Sarcoma	7	7.4
Linfoma	11	11.6
Melanoma	2	2.1
Neoplasia benigna	1	1.1
Não especificada	11	10.5
Estadiamento TNM – tamanho		
0	2	2.1
1	18	18.9
2	20	22.1
3	10	10.5
4	11	11.6
Sem informação	24	25.3
Estadiamento TNM – infil. Linfonodos		
0	13	13.7
1	16	16.8
2	28	29.5
3	3	3.2
Sem informação	26	27.4
Estadiamento TNM – metástase		
0	53	55.8
1	3	3.2
Sem informação	30	31.6
Carcinomas HPV positivos (p16+)		
Sim	25	26.3
Não	32	33.7
Sem informação	7	7.4

*Lábio = 2; Mucosa jugal = 2; Múltiplos sítios bucais = 2; Palato = 2; Glândula submandibular = 2.

Fonte: O autor.

A dosimetria adotada para os pacientes selecionados está descrita na Tabela 5.3. Nota-se que a mediana da dose indicada foi de 66Gy, com mediana de 30 frações. A mediana da dose máxima, tanto na cavidade oral como um todo quanto na mucosa oral ficou próxima de 65Gy. Tanto na glândula parótida quanto na glândula submandibular, a mediana da dose máxima ficou na faixa entre 56 e 58Gy.

Tabela 5.3 – Mediana dos valores (em Gy) de dosimetria empregados na RT tipo VMAT (n=95 pacientes)

RT	Med	Mín	Máx
Dose prescrita	66	12,72	89,96
Número de frações	30	6	36
Dose diária	2,12	1,80	3
Dose máxima em região de cavidade oral	65,15	1,21	77,36
Dose média em região de cavidade oral	35,23	0,23	72,17
Dose máxima em mucosa oral	65,78	4,80	76,32
Dose média em mucosa oral	29,76	1,87	59,43
Dose máxima em parótida direita	58,05	0,80	76,43
Dose média em parótida direita	25,46	0,26	62,97
Dose máxima em parótida esquerda	56,56	0,24	77,73
Dose média em parótida esquerda	24,97	0,18	63,02
Dose máxima em submandibular direita	56,27	4,18	76,16
Dose média em submandibular direita	42,70	1,64	72,08
Dose máxima em submandibular esquerda	59,11	5,87	75,45
Dose média em submandibular esquerda	48,83	2,67	70,20

Fonte: O autor.

As doses médias encontradas no presente trabalho foram similares às descritas por Cui et al. (2019), exceto para as glândulas submandibulares, que exibiram dose média ligeiramente menor do que a descrita pelo autor (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 - Comparação de doses médias entre estudo de Cui et al. (2019) e o presente trabalho

OAR	Cui et al., 2019	Este trabalho
Parótida esquerda	24.18 Gy	24.97 Gy
Parótida direita	24.12 Gy	25.46 Gy
Submandibular esquerda	52.4 Gy	48.8 Gy
Submandibular direita	52.08 Gy	42.7 Gy
Cavidade oral	32.7 Gy	35.23 Gy

OAR-órgãos de risco. Fonte: O autor.

O tratamento quimioterápico concomitante à RT foi executado em 49,5% dos pacientes, com a cisplatina sendo a mais prescrita (35.8%) (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 – Frequência de quimioterapia adjuvante e do tipo de quimioterápico (n=95 pacientes)

Quimioterapia	n	%
Sim	47	49.5
Não	48	50.5
Tipo de quimioterápico		
Cisplatina	34	35.8
Cisplatina+taxol	3	3.2
Carboplatina	3	3.2
Cetuximabe	6	6.3
Sem informação	1	1.1

Fonte: O autor.

5.2 Mucosite oral

Todos os pacientes exibiram algum grau de mucosite oral durante a radioterapia. As lesões de grau 1 iniciaram por volta da 9ª sessão de RT, com mediana de dose acumulada de 19Gy. Grau máximo menos severo (graus 1 e 2) foi observado em 44,2% dos pacientes, e graus mais severos (graus 3 e 4) foram observados em 45,8% dos pacientes. O grau máximo se manifestou por volta da 15ª sessão, com dose acumulada de 30Gy. A mediana de dose acumulada para os graus 1 e 2 de mucosite oral foi 26Gy, e a mediana para os graus 3 e 4 foi de 37Gy (teste de Mann Whitney, $p < 0.001$). Os pacientes finalizaram a radioterapia ainda exibindo mucosite oral, com alta frequência ainda com grau severo (49.5%). A mucosite oral esteve presente principalmente em borda de língua (28.4%), palato mole (20.0%) e mucosa jugal (14.7%) (Tabela 5.6).

Tabela 5.6 - Características da mucosite oral nas diferentes fases da radioterapia tipo VMAT (n=95 pacientes)

Variáveis relacionadas à mucosite oral			
Deteção de lesões grau 1	Med	Mín	Máx
Sessão de RT	9	4	26
Dose acumulada (Gy)	19,08	8,48	52
Grau máximo das lesões durante o tratamento	N	%	Valor de p
1*	15	15.8	<0.001
2	27	28.4	
3	38	40.0	
4*	15	15.8	
	Med	Mín	Máx
Dia do grau máximo	15	4	30
Dose acumulada (Gy)	30	10,8	63,6
Dose acumulada (Gy) dos graus 1 e 2	26	10,80	54
Dose acumulada (Gy) dos graus 3 e 4	37,4	16	63,6
Grau presente na última sessão	n	%	Valor de p
0*	0	0.0	0.006
1*	18	18.9	
2**	30	31.6	
3	32	33.7	
4	15	15.8	
Localização das lesões			
Assoalho bucal	4	4.2	<0.001
Borda de língua	27	28.4	
Lábio	5	5.3	
Mucosa jugal	14	14.7	
Orofaringe	5	5.3	
Palato duro	2	2.1	
Palato mole	19	20.0	
Úvula	2	2.1	
Sem informação	17	17.9	

* Diferente estatisticamente do grau 3. **Diferente estatisticamente em relação ao grau 4. Valor de p pelo teste do qui-quadrado.

Fonte: O autor.

Houve grande variação no tempo de duração das mucosites conforme o grau de severidade (Figura 5.2), com mediana de número de dias entre 7 e 12 dias. O grau 2 tendeu a durar mais tempo (máximo de 23 dias), seguido dos graus 3 e 4 (máximo de 21 dias).

Figura 5.2 – Box-plot dos dias de mucosite oral para cada grau. Traço horizontal – mediana; X – média; whiskers – valores mínimo e máximo; retângulo – primeiro e terceiro quartis. Valor de p pelo teste de Dunn

Fonte: O autor.

Foram selecionados alguns fatores que pudessem ter associação com mucosite oral. O IMC ≥ 26 foi inserido devido ao fato de que podem interferir na distribuição da dose, o que poderia predispor à mucosite (Orlandi et al., 2018). Os fatores do tratamento antineoplásico que foram significativamente associados à mucosite oral grau ≥ 3 foram dose prescrita ≥ 66 Gy, dose diária $\geq 2,12$ Gy, dose máxima na cavidade oral e na mucosa oral ≥ 65 Gy, dose média na cavidade oral ≥ 35 Gy, dose média na mucosa oral ≥ 29 Gy e quimioterapia concomitante à RT (Tabela 5.7). Na análise multivariada, após ajustes sucessivos do modelo, dose máxima na mucosa oral ≥ 65 Gy (OR=5.030, $p=0.049$) e quimioterapia concomitante (OR=7.560, $p=0.010$) foram os fatores de risco significativo para mucosite oral severa (Tabela 5.8).

Tabela 5.7 – Análise univariada de fatores associados à mucosite oral grau ≥ 3

Fatores independentes	Valor de p
Idade >57 anos	0.539
Tabagismo	0.371
Etilismo	0.204
IMC inicial ≥ 26	0.830
Estadiamento do tumor T>2	0.560
Estadiamento do tumor N>0	1.000
Localização do tumor na língua	0.017
Localização do tumor na orofaringe	0.120
Localização do tumor na região cervical	0.230
Dose prescrita ≥ 66 Gy	<0.001
Dose diária $\geq 2,12$ Gy	<0.001
Dose máx na cavidade oral ≥ 65 Gy	<0.001
Dose média na cavidade oral ≥ 35 Gy	<0.001
Dose máx na mucosa oral ≥ 65 Gy	<0.001
Dose média na mucosa oral ≥ 29 Gy	0.006
Quimioterapia concomitante à RT	<0.001

Valor de p pelo teste do qui-quadrado. IMC-índice de massa corpórea. RT-radioterapia

Fonte: O autor.

Tabela 5.8 – Análise multivariada (regressão logística) dos fatores de risco para mucosite oral

	OR	CI 95%	Valor de p
Dose média na cavidade oral ≥ 35 Gy	1.090	0.082-14.300	0.948
Localização do tumor na língua	3.240	0.320-32.800	0.319
Dose diária >2,12Gy	1.240	0.170-8.970	0.834
Dose prescrita ≥ 66 Gy	0.687	0.051-9.200	0.770
Dose máx na cavidade oral ≥ 65 Gy	0.385	0.015-9.56	0.560
Dose média na mucosa oral ≥ 29 Gy	2.710	0.497-14.800	0.249
Dose máx em mucosa oral ≥ 65 Gy	5.030	1.000-25.300	0.049
Quimioterapia concomitante	7.560	1.610-35.500	0.010

OR- odds ratio. IC-intervalo de confiança.

Fonte: O autor.

5.3 Disfagia

A maioria dos pacientes exibiu disfagia por volta da 10ª sessão de RT, com dose acumulada de 22Gy (Tabela 5.9). Os fatores relacionados ao tratamento antineoplásico associados a disfagia foram dose máxima em cavidade oral e mucosa oral ≥ 65 Gy e quimioterapia concomitante (Tabela 5.10). Na análise de regressão logística, incluindo todas as variáveis significativas no modelo, nenhuma delas exibiu associação significativa, não sendo possível identificar fatores preditores de disfagia. Incluindo no modelo somente as variáveis relacionadas à dosimetria da RT, também nenhuma variável foi significativa.

Tabela 5.9 – Características da disfagia durante a radioterapia tipo VMAT (n=95 pacientes)

Variáveis relacionadas à odinofagia			
Presença de disfagia durante a RT	n	%	Valor de p
Sim	79	83.2	<0.001
Não	15	15.8	
Sem informação	1	1.1	
Início da disfagia	Med	Mín	Máx
Sessão de RT	10	5	27
Dose acumulada (Gy)	22	9	54

Valor de p pelo teste do qui-quadrado. RT-radioterapia.

Fonte: O autor.

Tabela 5.10 – Análise univariada de fatores associados à disfagia

Fatores independentes	Valor de p
Idade >57 anos	0.576
Tabagismo	0.763
Etilismo	0.427
Estadiamento do tumor T>2	1.000
Estadiamento do tumor N>0	0.572
Localização do tumor na língua	0.180
Localização do tumor em orofaringe	0.290
Localização do tumor em região cervical	0.203
Grau máximo de mucosite oral ≥ 3	<0.001
Dose prescrita ≥ 66 Gy	0.080
Dose diária $\geq 2,12$ Gy	0.153
Dose máx na cavidade oral ≥ 65 Gy	0.018
Dose média na cavidade oral ≥ 35 Gy	0.240
Dose máx na mucosa oral ≥ 65 Gy	0.034
Dose média na mucosa oral ≥ 29 Gy	0.330
Quimioterapia concomitante à RT	0.003

Valor de p pelo teste do qui-quadrado.

Fonte: O autor.

5.4 Dor em cavidade oral/odinofagia

A maioria dos pacientes (90.5%) reportou dor em cavidade oral/odinofagia, principalmente a partir da 10ª sessão de RT, com dose acumulada de 22Gy. A mediana da intensidade máxima de dor foi 7, detectada em geral na 16ª sessão, com 32,4Gy de dose acumulada (Tabela 5.11). Essa intensidade de dor máxima ≥ 7 foi associada significativamente à mucosite oral grau ≥ 3 ($p < 0.001$).

Tabela 5.11 – Características da dor em cavidade oral/odinofagia durante a radioterapia tipo VMAT (n=95 pacientes)

Variáveis relacionadas à dor em cavidade oral			
Presença de dor em cavidade oral	n	%	Valor de p
Sim	86	90.5	<0.001
Não	7	7.4	
Sem informação	2	2.1	
Início da dor em cavidade oral	Med	Mín	Máx
Sessão de RT	10	4	27
Dose acumulada (Gy)	22	7,2	54
Características da dor de grau máximo	Med	Mín	Máx
Grau máximo	7	1	10
Sessão de RT	16	4	33
Dose acumulada (Gy)	32,4	7,2	69,96

Valor de p pelo teste do qui-quadrado. RT-radioterapia.

Fonte: O autor.

5.5 Xerostomia

A maioria dos pacientes reportou xerostomia (86.3%), a qual esteve presente por volta da 8ª sessão de RT, com dose acumulada de 20Gy (Tabela 5.12).

Tabela 5.12 – Características da xerostomia durante a radioterapia tipo VMAT (n=95 pacientes)

Variáveis relacionadas à xerostomia			
Presença de xerostomia	n	%	Valor de p
Sim	82	86.3	<0.001
Não	13	13.7	
Início da xerostomia	Med	Mín	Máx
Sessão de RT	8	0	30
Dose acumulada (Gy)	20	7,2	60

Valor de p pelo teste do qui-quadrado. RT-radioterapia.

Fonte: O autor.

Os fatores significativamente associados à xerostomia estão exibidos na tabela 5.13. Nota-se que, além de doses altas na cavidade oral e mucosa oral, doses elevadas nas parótidas também exibiram associação significativa, além de quimioterapia concomitante à RT. Na análise de regressão logística multivariada (Tabela 5.14), incluindo-se todas as variáveis significativas (todas elas relacionadas à dosimetria), somente dose média na parótida direita $\geq 25\text{Gy}$ foi fator preditivo para xerostomia ($\text{OR}=10.000$, $p=0.044$).

Tabela 5.13 – Análise univariada de fatores associados à presença de xerostomia

Fatores independentes	Valor de p
Idade >57 anos	1.000
Tabagismo	0.358
Etilismo	0.604
Estadiamento do tumor T>2	0.655
Estadiamento do tumor N>0	0.591
Localização do tumor em língua	1.000
Localização do tumor em orofaringe	0.450
Localização do tumor em região cervical	0.380
Localização do tumor em parótida	1.000
Dose prescrita $\geq 66\text{Gy}$	0.011
Dose diária $\geq 2,12\text{Gy}$	0.366
Dose máx na cavidade oral $\geq 65\text{Gy}$	0.023
Dose média na cavidade oral $\geq 35\text{Gy}$	0.002
Dose máx na mucosa oral $\geq 65\text{Gy}$	0.038
Dose média na mucosa oral $\geq 29\text{Gy}$	0.230
Dose máx em parótida direita $\geq 58\text{Gy}$	0.039
Dose média em parótida direita $\geq 25\text{Gy}$	0.019
Dose máx em parótida esquerda $\geq 56\text{Gy}$	0.021
Dose média em parótida esquerda $\geq 25\text{Gy}$	0.026
Dose máx em submandibular direita $\geq 56\text{Gy}$	0.182
Dose média em submandibular direita $\geq 42\text{Gy}$	0.180
Dose máx em submandibular esquerda $\geq 59\text{Gy}$	0.696
Dose média em submandibular direita $\geq 51\text{Gy}$	0.250
Quimioterapia concomitante à RT	0.007

Valor de p pelo teste do qui-quadrado. RT-radioterapia.

Fonte: O autor.

Tabela 5.14 – Análise multivariada (regressão logística) dos fatores de risco para xerostomia

	OR	CI 95%	Valor de p
Dose média na cavidade oral $\geq 35\text{Gy}$	1.070	0.027-41.700	0.972
Dose média parótida E $\geq 56\text{Gy}$	2.450	0.014-430.000	0.734
Dose prescrita $\geq 66\text{Gy}$	0.221	0.000-264.000	0.676
Dose máx em parótida E $\geq 56\text{Gy}$	3.320	0.117-94.200	0.482
Dose máx CO $\geq 65\text{Gy}$	0.141	0.000-24.400	0.456
Dose máx MO $\geq 65\text{Gy}$	4.020	0.267-60.500	0.314
Dose máx em parótida D $\geq 58\text{Gy}$	0.076	0.002-2.420	0.144
Quimioterapia concomitante	4.240	0.607-29.600	0.145
Dose média na parótida D $\geq 25\text{Gy}$	10.000	1.060-94.700	0.044

OR- odds ratio. IC-intervalo de confiança.

Fonte: O autor.

5.6 Alterações do paladar

Alterações do paladar foram reportadas pela maioria dos pacientes (82.1%), por volta da 10ª sessão de RT com dose acumulada de 22Gy (Tabela 5.15).

Tabela 5.15 - Características das alterações do paladar durante a radioterapia tipo VMAT (n=95 pacientes)

Variáveis relacionadas à alteração do paladar			
Presença de alteração do paladar	n	%	Valor de p
Sim	78	82.1	<0.001
Não	16	16.8	
Sem informação	1	1.1	
Início da alteração do paladar	Med	Mín	Máx
Sessão de RT	10	0	31
Dose acumulada (Gy)	22	10	65,72

Valor de p pelo teste do qui-quadrado. RT-radioterapia.

Fonte: O autor.

Os fatores significativamente associados às alterações do paladar foram dose prescrita $\geq 66\text{Gy}$ ($p=0.009$) e dose máxima na cavidade oral ($p=0.023$) e na mucosa oral $\geq 65\text{Gy}$ ($p=0.041$) (Tabela 5.16). Foram criados dois modelos de regressão, um com variáveis relacionadas a dosimetria e outro com variáveis sem essa relação (mucosite oral, xerostomia e tumor localizado na parótida). Na análise de regressão logística com as variáveis relacionadas a dosimetria (Tabela 5.17), depois de ajustado o modelo, somente dose média na cavidade oral $\geq 35\text{Gy}$ foi fator de risco significativo para as alterações do paladar ($\text{OR}=5.47$, $p=0.049$). Já na análise de regressão com as variáveis não-relacionadas à dosimetria (Tabela 5.18), localização do tumor em parótida ($\text{OR}=0.134$, $p=0.005$) e presença de xerostomia ($\text{OR}=12.400$, $p<0.001$) foram as variáveis preditoras de alterações do paladar.

Tabela 5.16 – Análise univariada de fatores associados à alteração do paladar

Fatores independentes	Valor de p
Idade >57 anos	1.000
Tabagismo	0.353
Etilismo	0.519
Estadiamento do tumor T>2	0.084
Estadiamento do tumor N>0	0.091
Localização do tumor em língua	0.510
Localização do tumor em orofaringe	0.180
Localização do tumor em região cervical	0.420
Localização do tumor na parótida	0.013
Dose prescrita $\geq 66\text{Gy}$	0.009
Dose diária $\geq 2,12\text{Gy}$	0.262
Dose máx na cavidade oral $\geq 65\text{Gy}$	0.023
Dose média na cavidade oral $\geq 35\text{Gy}$	<0.001
Dose máx na mucosa oral $\geq 65\text{Gy}$	0.041
Dose média na mucosa oral $\geq 29\text{Gy}$	0.879
Mucosite oral ≥ 3	0.012
Xerostomia	0.011
Quimioterapia concomitante à RT	0.136

Valor de p pelo teste do qui-quadrado. RT-radioterapia.

Fonte: O autor.

Tabela 5.17 – Análise multivariada (regressão logística) dos fatores de risco para alteração do paladar relacionados à dosimetria da RT

	OR	CI 95%	Valor de p
Dose prescrita ≥ 66 Gy	0.991	0.066-14.700	0.995
Dose máxima em cavidade oral ≥ 35 Gy	0.198	0.005-6.950	0.372
Dose máxima em mucosa oral ≥ 65 Gy	2.810	0.431-18.300	0.280
Dose média em mucosa oral ≥ 35 Gy	12.800	1.450-113.000	0.021

OR- odds ratio. IC-intervalo de confiança.

Fonte: O autor.

Tabela 5.18 – Análise multivariada (regressão logística) dos fatores de risco para alteração do paladar

	OR	CI 95%	Valor de p
Mucosite oral ≥ 3	2.240	0.563-8.900	0.253
Localização do tumor em parótida	0.134	0.032-0.557	0.005
Xerostomia	12.400	2.990-51.400	<0.001

OR- odds ratio. IC-intervalo de confiança.

Fonte: O autor.

5.7 Condições nutricionais

A tabela 5.19 descreve as condições nutricionais dos pacientes antes, durante e na última sessão de RT. A maioria dos pacientes exibia eutrofia (49.5%) no início da radioterapia, com destaque para uma frequência importante de sobrepeso e obesidade (40.0%). Ao final do tratamento, houve redução discreta na frequência de sobrepeso e obesidade (30.5%) e ligeiro aumento de baixo peso (12.6 contra 8.4 no início do tratamento), porém sem diferenças estatisticamente significantes. A maioria dos pacientes necessitou modificar a dieta sólida por via oral (72.6%) durante o tratamento, principalmente a partir da 13ª sessão de RT, com dose acumulada de 26,4Gy. Houve também necessidade de prescrição de suplementos nutricionais em

67.4% dos pacientes, e alguns necessitaram também de gastrostomia ou sonda nasoenteral (22.1%). Ao final, a mediana de perda de massa corpórea foi de 5.4%.

Na análise de regressão logística univariada tendo como variável exploratória mucosite oral grau ≥ 3 (Tabela 5.20), detectou-se que modificação da consistência da dieta sólida (OR=18.000, $p<0.001$), necessidade de gastrostomia ou sonda nasoenteral (OR=23.100, $p=0.002$) e perda de massa corpórea $\geq 5\%$ (OR=6.410, $p<0.001$) exibiram forte associação com mucosite oral grau ≥ 3 . Já quando a variável exploratória foi alterações do paladar (Tabela 5.21), houve associação significativa somente com modificação da dieta sólida (OR=7.000, $p<0.001$).

Para ilustrar o curso do tratamento com a previsão média das toxicidades agudas analisadas, a figura 5.3 demonstra o mapeamento cronológico destas alterações, de acordo com mediana de doses acumuladas.

Tabela 5.19 – Características das condições nutricionais dos pacientes nas diferentes fases da radioterapia do tipo VMAT (n=95 pacientes)

Antes da radioterapia			
Status nutricional (com base no IMC)	n	%	Valor de p
Baixo Peso	8	8.4	<0.001
Eutrofia	47	49.5	
Sobrepeso	25	26.3	
Obesidade	13	13.7	
Sem informação	2	2.1	
Consistência da dieta			
Oral sólida	85	89.5	<0.001
Oral pastosa	5	5.3	
Oral líquida	1	1.1	
Gastrostomia	3	3.2	
Sem informação	1	1.1	
Durante a radioterapia			
Necessidade de modificação de dieta sólida	n	%	Valor de p
Sim	69	72.6	<0.001
Não	25	26.3	
Sem informação	1	1.1	
Momento da mudança da dieta sólida	Med	Mín	Máx
Sessão de RT	13	4	32
Dose acumulada (Gy)	26,4	10,6	64
Necessidade de suplemento nutricional	n	%	Valor de p
Sim	64	67.4	<0.001
Não	29	30.5	
Sem informação	2	2.1	
Necessidade de gastrostomia e SNE			
Sim*	21	22.1	<0.001
Não	69	72.6	
Sem informação	2	2.1	
Na última sessão da radioterapia			
Status nutricional (com base no IMC)	n	%	Valor de p
Baixo Peso	12	12.6	<0.001
Eutrofia	47	49.5	
Sobrepeso	21	22.1	
Obesidade	8	8.4	
Sem informação	7	7.4	
Variação** de massa corpórea	Med	Mín	Máx
% Perda de massa corpórea (n=80)	5.4	0.0	16.7
% Ganho de massa corpórea (n=9)	1.3	0.2	3.5

IMC – índice de massa corpórea. SNE – sonda nasoenteral.

* Não foram computados os pacientes (n=3) que já exibiam gastrostomia no início do tratamento.

** Calculada a partir da seguinte equação: $((MC \text{ final} - MC \text{ inicial}) / MC \text{ inicial}) \times 100$. Sem informação em 6 pacientes.

Valor de p pelo teste do qui-quadrado.

Fonte: O autor.

Tabela 5.20 – Regressão logística do risco de alterações nutricionais tendo como variável exploratória mucosite oral grau ≥ 3

	OR	CI 95%	Valor de p
Modificação de dieta sólida	18.000	4.830-66.800	<0.001
Necessidade de suplemento nutricional	1.280	0.530-3.090	0.584
Necessidade de gastrostomia ou SNE	23.100	2.940-182.000	0.002
Perda de massa corpórea $\geq 5\%$	6.410	2.480-16.500	<0.001

OR- odds ratio. IC-intervalo de confiança.

Fonte: O autor.

Tabela 5.21 – Regressão logística do risco de alterações nutricionais tendo como variável exploratória alteração do paladar

	OR	CI 95%	Valor de p
Modificação de dieta sólida	7.00	2.200-22.300	<0.001
Necessidade de suplemento nutricional	1.050	0.327-3.360	0.938
Necessidade de gastrostomia ou SNE	2.040	0.410-9.930	0.379
Perda de massa corpórea $\geq 5\%$	3.810	0.970-15.000	0.055

OR- odds ratio. IC-intervalo de confiança.

Fonte: O autor.

Figura 5.3 - Mapeamento cronológico das toxicidades agudas analisadas, de acordo com mediana de doses acumuladas.

RT-radioterapia, MO-mucosite oral, G-grau de mucosite oral.

Fonte: O autor.

6 DISCUSSÃO

As toxicidades agudas durante a radioterapia em região de cabeça e pescoço influenciam de maneira importante o sucesso do tratamento, e por consequência, os resultados e desfechos clínicos dos pacientes. Corroborando com este fato, Chiang et al. (2020) verificaram que sessões de RT perdidas no início e durante o tratamento podem afetar a sobrevida global e ocorrência de metástases em pacientes portadores de neoplasias em cavidade oral. O estudo para avaliar e planejar o manejo deste perfil de pacientes se torna fundamental neste contexto.

6.1 Mucosite oral

Em relação a MUCOSITE ORAL, uma das toxicidades com maiores consequências para o paciente, o presente trabalho encontrou uma prevalência de mucosite oral severa (grau 3 e grau 4) de 45.8%, que se manifestou clinicamente com uma dose acumulada de 30Gy em média (15ª fração – semana 3). Este valor está de acordo com a literatura, porém, poucos trabalhos abordaram exclusivamente a técnica VMAT. Mazzola et al. (2016) encontraram uma incidência de mucosite oral severa de 20%, sendo a maioria grau 2 com 50%, já Doornaet et al. (2011) e Scorsetti et al. (2010) relataram 50% e 28% de frequência de mucosite oral grau 3, respectivamente.

Outros trabalhos, referentes a IMRT, foram encontradas taxas de 20.6 - 45.8% para esta mesma variável (Wang et al., 2012; Wu et al., 2014; Li et al., 2017; Orlandi et al., 2018).

É importante destacar que um fator específico pode ter influenciado a maior prevalência encontrada em relação a mucosite oral neste estudo. As escalas de toxicidade utilizadas pelos estudos analisados não são padronizadas, sendo assim, há divergências em o que pode ser considerado Grau 1 a 4. Por exemplo, 2 trabalhos foram avaliados por critérios de toxicidade da *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e a *European Organization for*

Research and Treatment of Cancer (EORTC), enquanto 5 estudos se basearam na *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), dentro desta ainda constam as versões v3.0 e v4.3. Muitos autores não citam a incidência de mucosite oral grau 1 e 2, desconsiderando-as nas análises dosimétricas. Além disso, os trabalhos analisaram perfis de pacientes diferentes de CCP, sendo que os pacientes com neoplasias em nasofaringe (4 artigos), por exemplo, tendem a apresentar menor índice de mucosite oral, em comparação com pacientes com neoplasia de cavidade oral, pela lógica da localização do PTV e maiores doses no local.

É sabido que o início da manifestação clínica da mucosite oral e sua severidade dependem, entre outros fatores, da dose acumulada de radiação ionizante em mucosa oral (Thames et al., 1990). No presente estudo, o início médio da mucosite oral grau 1 foi na nona fração do tratamento RT (semana 2), com uma dose acumulada de 19Gy. Este dado está razoavelmente em concordância com Mazzola et al., que iniciou em média na semana 2-4, não havendo informação de dose acumulada. Acreditamos que um diferencial deste trabalho é que o início de todas as toxicidades reportadas, incluindo a mucosite oral, foi mais preciso que os estudos prévios pela avaliação do paciente ser diária, tendo assim maior controle em relação a data exata do começo das manifestações (e dose acumulada até momento), sendo este também o motivo que levou a encontramos, na literatura em geral (avaliação semanal), doses maiores para manifestação da mucosite.

Como fatores preditivos para a ocorrência de mucosite oral, muitas variáveis diferentes já foram consideradas na literatura, porém algumas aparecem com maior frequência como a dose média, máxima e porcentagem do volume do órgão em questão a receber determinada dose (V_x) nos locais de estudo e se o paciente foi submetido a quimioterapia concomitante à RT (radioquimioterapia) com objetivo radiosensibilizante. Para Mazzola et al. (2016) um dos únicos estudos dedicados apenas a pacientes submetidos à VMAT, mucosite oral $\geq$ grau 2 teve relação com dose em mucosa oral $D_{média} \geq 50$ Gy e $D_{máx.} \geq 65$ Gy (esta última associada com 4x mais toxicidade severa). A mucosite oral severa também foi relacionada com a mucosa oral (menos PTV) em $V_{45Gy} > 40\%$, $V_{50Gy} > 30\%$ e $V_{55Gy} > 20\%$. Além disso, o tempo de duração do tratamento e quimioterapia concomitante foram fatores de maior influência para mucosite oral (Mazzola et al., 2016).

Para os fatores preditivos de mucosite oral na técnica IMRT, Orlandi et al. verificaram que a Dmédia em cavidade oral foi fator que mais impactou na duração da mucosite, enquanto mucosite oral grau ≥ 3 foi associada a Dmédia em parótidas (47.5Gy), combinado a altas doses recebidas em pequenos volumes em cavidade oral. O melhor preditivo para pico de mucosite oral foi a Dose Uniforme Equivalente (EUD) em cavidade oral com $n=0.05$. Outro achado deste estudo foi que o $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidade) teve associação com maior risco de mucosite oral severa, agindo então como um possível fator modificador de dose-resposta (Orlandi et al., 2018). No presente trabalho, não foi encontrada esta relação.

Bhide et al. (2012) analisaram que a probabilidade de 50% de chance de desenvolvimento de mucosite oral grau ≥ 3 está relacionada com Dmédia em mucosa oral de 51Gy. Além disso, o gradiente linear de dose (aumento da probabilidade de grau 3 para cada 1 Gy) foi 0.6% para mucosa oral e 2.4% para mucosa faríngea (Bhide et al., 2012). Sanguineti et al. (2012). concluíram que a quimioterapia concomitante e volume de mucosa oral exposta a 10.1Gy/semana são fatores preditivos independentes do desenvolvimento de mucosite oral confluyente durante o tratamento com IMRT.

Já no trabalho de Li et al. (2017), o único estudo realizado com avaliação diária (IMRT-EORTC), a Dmédia para grau 3 foi de 36Gy e de 35Gy para grau 0-2. A perda de peso corporal e $V30 > 73\%$ foram preditivos para mucosite oral severa, sendo que para uma perda de peso $\geq 5\%$, o risco de mucosite oral grau ≥ 3 aumenta 4 vezes (Li et al., 2017). De acordo com os achados de Li et al. (2017), encontramos que a mediana da dose acumulada para grau 1-2 foi 26Gy e para grau 3-4 foi 37Gy.

Neste trabalho, os fatores relacionados ao tratamento associados a mucosite oral grau ≥ 3 foram: Dose prescrita total $\geq 66\text{Gy}$, Dose diária $\geq 2,12\text{Gy}$, Dmáxima em mucosa oral e cavidade oral $\geq 65\text{Gy}$, Dmédia em cavidade oral e mucosa oral ≥ 35 e $\geq 29\text{Gy}$, respectivamente e radioquimioterapia. Consideramos que o achado em relação ao valor máximo em mucosa e cavidade oral está de acordo com Mazzola et al. (2016) (Dmáxima na mucosa oral $\geq 65\text{Gy}$), já que os critérios de delineamento da mucosa oral utilizados são compatíveis com o deste trabalho. Vale ressaltar que atualmente não existe um consenso sobre restrições de dose em cavidade/mucosa oral. Além disso, uma dose diária $\geq 2,12\text{Gy}$ por dia, poderia somar 10.6Gy por

semana, o que corrobora com a análise de Sanguineti et al. (2012), afirmando maior chance de mucosite oral ≥ 3 a partir de 10.25Gy/semana. Em análise multivariada, Dmáxima na mucosa oral ≥ 65 Gy (OR=5.030) e radioquimioterapia (OR=7.560) foram fatores de risco significativos para mucosite oral severa, o que consideramos compatível com as conclusões de Bhide et al. (2012), Sanguineti et al. (2012) e Mazzola et al. (2016). Já é amplamente aceito o fato de que a radioquimioterapia potencializa as toxicidades agudas da RT de uma forma geral, refletindo, por consequência, na mucosite oral (Trotti et al., 2003; Scorsetti et al., 2010). Estima-se que pode aumentar em 3-4 vezes a chance de desenvolvimento de mucosite oral, ou ainda, ser equivalente a adicionar 0.88Gy por semana, comparado com pacientes tratados apenas com RT (El-Sayed; Nelson, 1996; Sanguineti et al., 2012). Porém, ainda não se tem uma diferenciação em relação aos diferentes regimes quimioterápicos e seus riscos específicos. Scorsetti et al. observaram uma maior toxicidade aguda grau 3 em pacientes que foram submetidos a radioquimioterapia com cetuximabe, em comparação a cisplatina e somente RT (Scorsetti et al., 2010). Não foi possível traçar nenhuma conclusão a esse respeito nesta pesquisa.

6.2 Xerostomia

Na análise da xerostomia, é importante salientar que só foram considerados sintomas reportados pelos pacientes, sem levar em consideração aspectos clínicos de ressecamento da mucosa ou medidas de fluxo salivar. Este método está sendo cada vez mais considerado melhor para medida mais fiel em relação à qualidade de vida do paciente (Cui et al., 2019). Sabe-se que a xerostomia é um processo multifatorial, porém, a influência da relação dose-resposta de radiação ionizante é de extrema relevância. Por esse motivo, alguns artigos publicados sobre este assunto possuem abordagens diferentes em relação a previsão dos fatores de risco (dosimétricos vs não dosimétricos) e divergências na graduação destas alterações (Brodin; Tomé, 2018). Neste estudo, foi encontrada uma prevalência de xerostomia de 86.3%, iniciando em média na fração 8 (semana 2), com 20Gy acumulados. Em artigos referentes à técnica VMAT, não foram encontrados dados referentes a Gy acumulados e início da xerostomia reportada pelo paciente, sendo possivelmente

uma nova informação. Cui et al. (2019) encontraram uma incidência de 70,5% para grau <2 e de 28,4% para $G \geq 2$. Já Doornaert et al. (2011) identificaram 85% dos pacientes com grau 2 de xerostomia. Comparações de graduação não foram possíveis no presente trabalho, pela metodologia adotada de registro apenas de presença/ausência deste sintoma.

Os fatores significativamente associados à presença de xerostomia reportada pelo paciente neste estudo foram doses máximas elevadas em cavidade e mucosa oral ($\geq 65\text{Gy}$), doses elevadas nas parótidas ($\geq 56\text{Gy}$) e radioquimioterapia. Entretanto, apenas Dmédia em glândula parótida direita $\geq 25\text{Gy}$ foi preditivo para xerostomia em análise multivariada (OR=10.000).

Alguns trabalhos tem se utilizado do delineamento da cavidade oral como uma forma de estudo da função das glândulas salivares menores na xerostomia, encontrado como sendo fator independente de previsão de xerostomia reportada pelo paciente, mas as informações ainda são contraditórias (Little et al., 2012; Hawkins et al., 2018). A associação de doses elevadas em cavidade oral influenciando de maneira importante na xerostomia já foi reportado por Eisbruch et al. em 2001. Há, ainda, guidelines publicados para o delineamento específico das glândulas salivares (Hoebers et al., 2013). Neste trabalho, os resultados da associação de dose em cavidade oral e xerostomia reportada pelo paciente podem colaborar para fortalecer a hipótese de Eisbrush.

Em relação aos fatores de risco, em uma revisão recente realizada por Brodin e Tomé (2018), afirma-se que uma referência não dosimétrica para ocorrência de xerostomia durante e após a IMRT é a presença de xerostomia prévia ao início do tratamento e idade mais avançada. Além disso, variáveis dosimétricas foram confirmadas, baseando-se nas recomendações da QUANTEC de 2010 e atualizando seus parâmetros, sendo que as doses médias recomendadas foram $<25\text{Gy}$ nas duas glândula parótidas ou pelo menos uma delas com $<20\text{Gy}$ (para ter $<20\%$ de xerostomia) (Brodin; Tomé, 2018). Notamos que os achados deste estudo estão de acordo com o anterior, e também com de Mazzola et al. (2014), que concluíram que dose média nas parótidas $>26\text{Gy}$ (ipsi e contra-lateral) foi associada com risco de xerostomia aguda (até 3 meses do início da RT) e tardia (entre 3-12 meses).

6.3 Alterações do paladar

Na análise das alterações de paladar, o presente trabalho encontrou uma alta prevalência de 82.1%, iniciando por volta da 10 fração (semana 2), com dose acumulada de 22Gy. É importante ressaltar que nenhum trabalho até a atualidade caracterizou a alteração de paladar para a técnica VMAT exclusivamente, bem como seus parâmetros dosimétricos para esta toxicidade aguda. Outros trabalhos reportaram presença de distúrbios do paladar em pacientes submetidos à RT em região de cabeça e pescoço em geral, com diversos grupos de localização tumoral, relatando uma a frequência de 75-93.3% (Schwartz et al., 1993; Epstein et al., 1999; Rose-Ped et al., 2002).

Reportamos que os fatores associados com a presença de alteração de paladar, neste trabalho, foram dose prescrita ≥ 66 Gy e dose máxima na mucosa e cavidade oral ≥ 65 Gy. Como fatores preditivos significativos, temos a dose média em mucosa oral ≥ 35 Gy (OR=12.800) na divisão das variáveis dosimétrica, e localização do tumor em parótida (OR=0.134) e xerostomia (OR=12.400) como variáveis não dosimétricas. Devido aos efeitos citotóxicos das quimioterapias comumente utilizadas nos regimes de radioquimioterapia em mucosa oral, incluindo cisplatina, 5-fluorouracil e carboplatina (Irvine et al., 2014), tinha-se a hipótese de que a radioquimioterapia fosse fator de risco importante para alteração de paladar, porém esta variável não se mostrou estatisticamente significativa para suportar este argumento (tanto em análise uni quanto multivariada).

Ao contrário dos achados deste estudo, Yamashita et al. (2006) e Asif et al. (2020) não encontraram relações significativas entre dose de radiação e alterações em paladar. Entretanto, deve-se levar em consideração que Asif et al. (2020) realizaram avaliações no começo da RT, na metade do tratamento, ao final e 1, 3 e 12 meses após o término da RT. Isto poderia implicar uma perda no detalhamento das mudanças no paladar conforme elas se manifestaram entre os dias avaliados. O fato do presente trabalho realizar avaliações e registros diários pode ter permitido uma maior relação com o efeito da dose de radiação ionizante em cavidade oral e, por consequência, nas papilas gustativas (Yamashita et al., 2006; Asif et al., 2020). Já Sapir et al. (2016) obtiveram correlações positivas entre dose média em cavidade

oral e alteração de paladar e Mirza et al. (2008) observaram modificações estruturais nas papilas gustativas em dorso lingual atribuídas provavelmente a dose de radiação ionizante.

Alguns autores, assim como neste estudo, encontraram relação da alteração de paladar com a presença de hipossalivação e/ou xerostomia (Sapir et al., 2016; Asif et al., 2020). Entretanto, esta relação ainda não foi bem elucidada. Asif et al. (2020) identificaram uma tendência em direção a uma correlação entre diminuição da secreção salivar com uma maior alteração de paladar (piora).

6.4 Alterações nutricionais

As alterações nutricionais decorrentes do tratamento da RT em região de cabeça e pescoço já são amplamente estudadas, porém, poucos artigos abordam exclusivamente a técnica VMAT. A mediana de perda de massa corpórea encontrada pelo presente trabalho foi de 5.4%. Mallick et al. (2013) encontraram uma mediana de perda de massa corpórea de 3.8%, sendo que a incidência de perda de massa corpórea >5% foi 37.9%. Já Langius et al. (2016) relataram uma perda de massa corpórea de 5.1%.

Os pacientes submetidos a RT ou radioquimioterapia na região de cabeça e pescoço estão em um grupo de risco bastante elevado para desnutrição. As toxicidades já esperadas decorrentes desse tratamento, como mucosite oral, alteração de paladar, xerostomia e disfagia, influenciam de maneira importante a alimentação e a necessidade de intervenções para reposição nutricional como suplementos orais ou mais invasivas, como a sonda nasoenteral ou gastrostomia (Bossola, 2015). Porém, investiga-se qual seriam as principais variáveis que poderiam modificar as chances de alterações nutricionais.

Como fatores preditivos para perda de massa corpórea >5%, foram reportados: localização tumoral (orofaringe, pescoço, base de língua vs outros), dose prescrita acima de 60-65Gy, radioquimioterapia, volume total do PTV >615cc,

baixo índice Karnofsky inicial, mucosite oral (Beaver et al., 2001; Munshi et al., 2003; Nourissat et al., 2012; Mallick et al., 2013; Bossola, 2015; Langius et al., 2016).

A hipótese formulada é de que a mucosite oral e radioquimioterapia poderiam ser fatores preditivos. Neste trabalho, a quimioterapia concomitante não foi fator preditivo para a ocorrência de perda de massa corpórea. Porém, a mucosite oral grau ≥ 3 foi fator preditivo para a perda de massa corpórea $\geq 5\%$.

A incidência de inserção de sonda nasoenteral e gastrostomia foi de 22.1%, com 67.4% dos pacientes necessitando suplementos orais. Estudos abordando a VMAT demonstraram diferentes resultados. Cui et al. (2019), encontraram incidência de inserção de sonda nasoenteral para VMAT na amostra estudada de 16%, enquanto Scorsetti et al. (2010) não registraram nenhum paciente com necessidade de sonda nasoenteral. Doornaert et al. (2011) obtiveram uma taxa de 85% dos pacientes em radioquimioterapia com alguma forma de alimentação por tubo.

Como fatores de risco para sonda nasoenteral ou gastrostomia, apenas mucosite oral grau ≥ 3 se mostrou estatisticamente significativa em nosso estudo. Mallick et al. (2013) concluíram que a chance de sonda nasoenteral aumenta conforme o volume do PTV e com regimes de radioquimioterapia, enquanto Jackson et al. (2020) afirmaram que a classificação T e linfadenopatia grau II foram fatores preditivos para a necessidade de inserção e aumento da duração da sonda nasoenteral, com a uma dose média $\geq 36\text{Gy}$ em esôfago agindo amplificador da incidência e duração (Mallick et al., 2013; Jackson et al., 2020). Não foi vista associação com regimes de radioquimioterapia e frequência de sonda nasoenteral.

A maioria dos pacientes necessitou modificar a consistência da dieta (72.6%), normalmente iniciando sólida. Esta mudança ocorreu em média na 13 fração (semana 3), com 26.4 Gy acumulados. Em análise multivariada, encontramos que mucosite oral grau ≥ 3 (OR=18.000) e alteração do paladar (OR=7.000) foram fatores preditivos para esta mudança. Nenhuma outra variável analisada foi estatisticamente relevante. Até a presente data, este é o primeiro estudo a abordar parâmetros dosimétricos e fatores de risco em VMAT para a mudança da consistência alimentar durante RT em região de cabeça e pescoço.

6.5 Disfagia

A maioria dos pacientes exibiu disfagia em torno da 10 fração da RT, com dose acumulada de 22Gy. 83% dos pacientes apresentaram este sintoma. Os fatores relacionados ao tratamento que influenciaram nesta incidência foi a Dmáxima em cavidade e mucosa oral ≥ 65 Gy e radioquimioterapia. Na regressão logística, não foi possível identificar fatores preditivos. Uma das possibilidades que explicaria esta falta de associação seria que a maioria dos trabalhos que relacionaram fatores preditivos à disfagia envolvem doses nos músculos constritores da faringe e esôfago (Feng et al., 2007; Levendag et al., 2007; Mazzola et al., 2014), estruturas cujos delineamentos e distribuição de dose não foram avaliados por este trabalho. A prevalência de dor em cavidade oral/orofaringe foi de 90.5% dos pacientes, sendo que a mediana da intensidade da dor ≥ 7 foi associada significativamente à mucosite oral grau ≥ 3 , o que corrobora com os achados da literatura em estudos anteriores (Orlandi et al., 2018; Bossi et al., 2019).

7 CONCLUSÕES

- Mucosite oral, disfagia, xerostomia e alterações do paladar foram detectadas com alta frequência (acima de 80%) nos pacientes tratados com VMAT, sendo que a mucosite oral severa (graus 3 e 4) foi detectada em 45,8% deste grupo.
- Dose máxima na cavidade oral $\geq 65\text{Gy}$ e a quimioterapia concomitante à RT foram fatores de risco para mucosite oral severa (grau ≥ 3).
- Dose média em parótida $\geq 25\text{Gy}$ foi fator de risco para xerostomia.
- Dose média na mucosa oral $\geq 35\text{Gy}$ e xerostomia foram fatores de risco para alterações do paladar.
- Mucosite oral, xerostomia e alterações do paladar podem determinar importantes alterações de dieta e perda de massa corpórea.
- A mucosite oral severa também se mostrou fator de risco significativo para perda de massa corpórea $\geq 5\%$.
- Em relação ao estadiamento dos CCP, não houve associação importante com os parâmetros estudados neste trabalho.
- Medidas intensas de cuidados orais para prevenir e tratar a toxicidade na cavidade oral devem ser adotadas principalmente a partir da oitava fração da RT.

REFERÊNCIAS¹

Asif M, Moore A, Yarom N, Popovtzer A. The effect of radiotherapy on taste sensation in head and neck cancer patients – a prospective study. *Radiat Oncol*. 2020;15:1-9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01578-4>.

Basu T, Bhaskar N. Overview of Important ‘Organs at Risk’ (OAR) in Modern Radiotherapy for Head and Neck Cancer (HNC). In: Afroze D, editor. *Cancer survivorship*. London: IntechOpen; 2019. doi: 10.5772/intechopen.74342.

Beaver ME, Matheny KE, Roberts DB, Myers JN. Predictors of weight loss during radiation therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Dec;125(6):645-8. doi: 10.1067/mhn.2001.120428.

Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar;76(3 Suppl):S3-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.040.

Bhide SA, Gulliford S, Schick U, Miah A, Zaidi S, Newbold K, et al. Dose-response analysis of acute oral mucositis and pharyngeal dysphagia in patients receiving induction chemotherapy followed by concomitant chemo-IMRT for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2012 Apr;103(1):88-91. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.027.

Bossi P, Giusti R, Tarsitano A, Airolidi M, De Sanctis V, Caspiani O, et al. The point of pain in head and neck cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Jun;138:51-9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.04.001.

Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review. *Nutrients*. 2015 Jan;7(1):265-76. doi: 10.3390/nu7010265.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

Brodin NP, Tomé WA. Revisiting the dose constraints for head and neck OARs in the current era of IMRT. *Oral Oncol.* 2018 Nov;86:8-18. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.08.018.

Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Bourhis J, Budach W, Grau C, Grégoire V, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* 2015 Oct;117(1):83-90. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.041.

Chen SC, Lai YH, Huang BS, Lin CY, Fan KH, Chang JT. Changes and predictors of radiation-induced oral mucositis in patients with oral cavity cancer during active treatment. *Eur J Oncol Nurs.* 2015 Jun;19(3):214-9. doi: 10.1016/j.ejon.2014.12.001.

Chen WC, Lai CH, Lee TF, Hung CH, Liu KC, Tsai MF, et al. Scintigraphic assessment of salivary function after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: correlations with parotid dose and quality of life. *Oral Oncol.* 2013 Jan;49(1):42-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.07.004.

Chiang YY, Chou YC, Chang KP, Liao CT, Wu YY, Yap WK, Pai PC, Chang JT, Lin CY, Fan KH, Huang BS, Hung TM, Tsang NM. Missed radiation therapy sessions in first three weeks predict distant metastasis and less favorable outcomes in surgically treated patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol.* 2020 Aug;15(1):194. doi: 10.1186/s13014-020-01632-1.

Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jan;382(1):60-72. doi: 10.1056/NEJMra1715715.

Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018 Nov;30(4):381-95. doi: 10.1016/j.coms.2018.06.001.

Cui T, Ward MC, Joshi NP, Woody NM, Murray EJ, Potter J, et al. Correlation between plan quality improvements and reduced acute dysphagia and xerostomia in the definitive treatment of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2019 Apr;41(4):1096-103. doi: 10.1002/hed.25594.

Dai X, Zhao Y, Liang Z, Dassarath M, Wang L, Jin L, et al. Volumetric-modulated arc therapy for oropharyngeal carcinoma: a dosimetric and delivery efficiency comparison with static-field IMRT. *Phys Med.* 2015 Feb;31(1):54-9. doi: 10.1016/j.ejmp.2014.09.003.

Doornaert P, Verbakel WF, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. RapidArc planning and delivery in patients with locally advanced head-and-neck cancer undergoing chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Feb;79(2):429-35. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.11.014.

Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jul;50(3):695-704. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01512-7.

El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol*. 1996 Mar;14(3):838-47. doi: 10.1200/JCO.1996.14.3.838.

Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jul;68(4):1110-20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.053.

Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barasch A, et al.. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer*. 2008 Nov;113(10):2704-13. doi: 10.1002/cncr.23898.

Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May;21(1):109-22. doi: 10.1016/0360-3016(91)90171-y.

Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA, Le ND, Phillips N, Stevenson-Moore P, et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 1999 Jan;21(1):1-11. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199901)21:1<1::aid-hed1>3.0.co;2-4.

Fang FM, Huang TL, Lin YH, Chien CY, Chuang HC, Luo SD, et al. Concurrent chemoradiotherapy by simultaneously integrated boost volumetric-modulated arc therapy for nasopharyngeal carcinoma-toxicity/quality of life and survival. *Head Neck*. 2019 May;41(5):1282-1289. doi: 10.1002/hed.25551.

Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, Chepeha DB, Eisbruch A. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Aug;68(5):1289-98. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.049.

Frederic-Moreau T, Piram L, Bellini R, Martin F, Miroir J, Saroul N, et al. Postoperative volumetric modulated arc therapy for sinonasal cancer: Improved survival compared with 3D conformal radiation therapy. *Head Neck*. 2019 Feb;41(2):448-455. doi: 10.1002/hed.25410.

Garg S, Yoo J, Winquist E. Nutritional support for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2010 Jun;18(6):667-77. doi: 10.1007/s00520-009-0686-3.

Hawkins PG, Kadam AS, Jackson WC, Eisbruch A. Organ-Sparing in Radiotherapy for Head-and-Neck Cancer: Improving Quality of Life. *Semin Radiat Oncol*. 2018 Jan;28(1):46-52. doi: 10.1016/j.semradonc.2017.08.002.

Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Jun;41(6):1073-93. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016.

Hoebbers F, Yu E, Eisbruch A, Thorstad W, O'Sullivan B, Dawson LA, et al. A pragmatic contouring guideline for salivary gland structures in head and neck radiation oncology: the MOIST target. *Am J Clin Oncol*. 2013 Feb;36(1):70-6. doi: 10.1097/COC.0b013e31823a538e.

Hoyne C, Dreosti M, Shakeshaft J, Baxi S. Comparison of treatment techniques for reduction in the submandibular gland dose: A retrospective study. *J Med Radiat Sci*. 2017 Jun;64(2):125-130. doi: 10.1002/jmrs.203.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019 [citado 20 ago. 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.

Irune E, Dwivedi RC, Nutting CM, Harrington KJ. Treatment-related dysgeusia in head and neck cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2014 Oct;40(9):1106-17. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.06.011.

Jackson JE, Anderson NJ, Wada M, Schneider M, Poulsen M, Rolfo M, et al. Clinical and dosimetric risk stratification for patients at high-risk of feeding tube use during definitive IMRT for head and neck cancer. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*. 2020 Feb;14:1-10. doi: 10.1016/j.tipsro.2020.01.003.

Langius JA, Twisk J, Kampman M, Doornaert P, Kramer MH, Weijs PJ, et al. Prediction model to predict critical weight loss in patients with head and neck cancer during (chemo)radiotherapy. *Oral Oncol*. 2016 Jan;52:91-6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.10.021.

Levendag PC, Teguh DN, Voet P, van der Est H, Noever I, de Kruijf WJ, et al. Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose-effect relationship. *Radiother Oncol*. 2007 Oct;85(1):64-73. doi: 10.1016/j.radonc.2007.07.009.

Li K, Yang L, Xin P, Chen Y, Hu QY, Chen XZ, et al. Impact of dose volume parameters and clinical factors on acute radiation oral mucositis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients treated with concurrent intensity-modulated radiation therapy and chemoradiotherapy. *Oral Oncol*. 2017 Sep;72:32-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.06.026.

Little M, Schipper M, Feng FY, Vineberg K, Cornwall C, Murdoch-Kinch CA, et al. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 1;83(3):1007-14. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.004.

Mallick I, Gupta SK, Ray R, Sinha T, Sinha S, Achari R, et al. Predictors of weight loss during conformal radiotherapy for head and neck cancers - how important are planning target volumes? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013 Sep;25(9):557-63. doi: 10.1016/j.clon.2013.04.003.

Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Sep;273(9):2285-93. doi: 10.1007/s00405-015-3694-6.

Mazzola R, Ricchetti F, Fiorentino A, Fersino S, Giaj Levra N, Naccarato S, et al. Dose-volume-related dysphagia after constrictor muscles definition in head and neck cancer intensity-modulated radiation treatment. *Br J Radiol*. 2014 Dec;87(1044):20140543. doi: 10.1259/bjr.20140543.

Mazzola R, Ricchetti F, Fersino S, Fiorentino A, Giaj Levra N, Di Paola G, et al. Predictors of mucositis in oropharyngeal and oral cavity cancer in patients treated with volumetric modulated radiation treatment: A dose-volume analysis. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E815-9. doi: 10.1002/hed.24106.

Mirza N, Machtay M, Devine PA, Troxel A, Abboud SK, Doty RL. Gustatory impairment in patients undergoing head and neck irradiation. *Laryngoscope*. 2008 Jan;118(1):24-31. doi: 10.1097/MLG.0b013e318155a276.

Mohan G, Ayisha Hamna TP, Jijo AJ, Saradha Devi KM, Arul N, Balachandar V, et al. Recent Advances in radiotherapy and its associated side effects in cancer-a review." *J Basic Applied Zoology* (2019) 80:14. doi:10.1186/s41936-019-0083-5.

Mossman KL. Gustatory tissue injury in man: radiation dose response relationships and mechanisms of taste loss. *Br J Cancer Suppl*. 1986;7:9-11.

Munshi A, Pandey MB, Durga T, Pandey KC, Bahadur S, Mohanti BK. Weight loss during radiotherapy for head and neck malignancies: what factors impact it? *Nutr Cancer*. 2003;47(2):136-40. doi: 10.1207/s15327914nc4702_5.

Nourissat A, Bairati I, Fortin A, Glinas M, Nabid A, Brochet F, Ttu B, Meyer F. Factors associated with weight loss during radiotherapy in patients with stage I or II head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2012 Mar;20(3):591-9. doi: 10.1007/s00520-011-1132-x.

Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):127-36. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4.

Orlandi E, Iacovelli NA, Rancati T, Cicchetti A, Bossi P, Pignoli E, et al. Multivariable model for predicting acute oral mucositis during combined IMRT and chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal cancer patients. *Oral Oncol*. 2018 Nov;86:266-272. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.10.006.

Osborn J. Is VMAT beneficial for patients undergoing radiotherapy to the head and neck? *Radiography (Lond)*. 2017 Feb;23(1):73-76. doi: 10.1016/j.radi.2016.08.008.

Otter S, Schick U, Gulliford S, Lal P, Franceschini D, Newbold K, et al. Evaluation of the Risk of Grade 3 Oral and Pharyngeal Dysphagia Using Atlas-Based Method and Multivariate Analyses of Individual Patient Dose Distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Nov 1;93(3):507-15. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2263.

Peng H, Chen BB, Chen L, Chen YP, Liu X, Tang LL, Mao YP, Li WF, Zhang Y, Lin AH, Sun Y, Ma J. A network meta-analysis in comparing prophylactic treatments of radiotherapy-induced oral mucositis for patients with head and neck cancers receiving radiotherapy. *Oral Oncol*. 2017 Dec;75:89-94. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.11.001.

Rodriguez WVO. Comparison between 3D-CRT and modulated techniques for head-and-neck and breast. *AIP Conference Proceedings*; 2003. doi.org/10.1063/1.5050360.

Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, Trotti A, Gwede C, Fuchs HJ. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. *Cancer Nurs*. 2002 Dec;25(6):461-7; quiz 468-9. doi: 10.1097/00002820-200212000-00010.

Sanguineti G, Sormani MP, Marur S, Gunn GB, Rao N, Cianchetti M, et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on the risk of mucositis during intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 May 1;83(1):235-42. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.2000.

Sapir E, Tao Y, Feng F, Samuels S, El Naqa I, Murdoch-Kinch CA, et al. Predictors of Dysgeusia in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated With Chemotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Oct 1;96(2):354-61. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.05.011.

Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2007 Oct;15(10):1145-54. doi: 10.1007/s00520-007-0238-7.

Schwartz LK, Weiffenbach JM, Valdez IH, Fox PC. Taste intensity performance in patients irradiated to the head and neck. *Physiol Behav*. 1993 Apr;53(4):671-7. doi: 10.1016/0031-9384(93)90172-c.

Scorsetti M, Fogliata A, Castiglioni S, Bressi C, Bignardi M, Navarria P, et al. Early clinical experience with volumetric modulated arc therapy in head and neck cancer patients. *Radiat Oncol*. 2010 Oct 15;5:93. doi: 10.1186/1748-717X-5-93.

Sonis ST. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e236.

Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, Overgaard M, Van den Bogaert W. Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *Radiother Oncol*. 1990 Nov;19(3):219-35. doi: 10.1016/0167-8140(90)90149-q.

Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. *Integr Cancer Ther*. 2018 Dec;17(4):1027-47. doi: 10.1177/1534735418794885.

Thong ISK, Jensen MP, Miró J, Tan G. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scand J Pain*. 2018 Jan 26;18(1):99-107. doi: 10.1515/sjpain-2018-0012.

Tolentino Ede S, Centurion BS, Ferreira LH, Souza AP, Damante JH, Rubira-Bullen IR. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *J Appl Oral Sci*. 2011 Oct;19(5):448-54. doi: 10.1590/s1678-77572011000500003.

Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003 Mar;66(3):253-62. doi: 10.1016/s0167-8140(02)00404-8.

Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, Fogliata A, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP, et al. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypopharynx and larynx: a treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiother Oncol*. 2009 Jul;92(1):111-7. doi: 10.1016/j.radonc.2008.12.008.

Verbakel WF, Cuijpers JP, Hoffmans D, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. conventional IMRT in head-and-neck cancer: a comparative planning and dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 May 1;74(1):252-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.033.

Wang ZH, Zhang SZ, Zhang ZY, Zhang CP, Hu HS, Tu WY, et al. Protecting the oral mucosa in patients with oral tongue squamous cell carcinoma treated postoperatively with intensity-modulated radiotherapy: a randomized study. *Laryngoscope*. 2012 Feb;122(2):291-8. doi: 10.1002/lary.22434.

Watanabe EY. Comparação da técnica de radioterapia em arco modulada volumetricamente (VMAT) em relação à técnica de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para tumores de próstata e cabeça e pescoço [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2015.

World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization: Geneve; 1979.

Wu F, Wang R, Lu H, Wei B, Feng G, Li G, et al. Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: treatment outcomes of a prospective, multicentric clinical study. *Radiother Oncol*. 2014 Jul;112(1):106-11. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.005.

Wu VWC, Leung KY. A Review on the Assessment of Radiation Induced Salivary Gland Damage After Radiotherapy. *Front Oncol*. 2019 Oct 17;9:1090. doi: 10.3389/fonc.2019.01090.

Yahya S, Benghiat H, Nightingale P, Tiffany M, Sanghera P, Hartley A. Does Dose to an Oral Mucosa Organ at Risk Predict the Duration of Grade 3 Mucositis after Intensity-modulated Radiotherapy for Oropharyngeal Cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016 Dec;28(12):e216-e219. doi: 10.1016/j.clon.2016.08.009.

Yamashita H, Nakagawa K, Nakamura N, Abe K, Asakage T, Ohmoto M, et al.. Relation between acute and late irradiation impairment of four basic tastes and irradiated tongue volume in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Dec 1;66(5):1422-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.037.

Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, Nakamura N, Shiraishi K, Eda M, et al. Taste dysfunction in patients receiving radiotherapy. *Head Neck*. 2006 Jun;28(6):508-16. doi: 10.1002/hed.20347.

Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019 Oct;27(10):3969-83. doi: 10.1007/s00520-019-04890-2.

Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S, et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer*. 2016 Jun;24(6):2781-92. doi: 10.1007/s00520-016-3152-z.

ANEXO A – Parecer do comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Risco de toxicidade aguda em cavidade oral e glândulas salivares em pacientes submetidos a arcoterapia volumétrica modulada na região de cabeça e pescoço

Pesquisador: FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 10421219.5.3001.0075

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.777.944

Apresentação do Projeto:

O projeto se propõe a executar uma avaliação retrospectiva, em prontuários clínicos, sobre os possíveis efeitos adversos da arcoterapia volumétrica modulada - VMAT (uma variação da radioterapia de intensidade modulada - IMRT), em cavidade oral.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Descrever a frequência e severidade da mucosite oral, dor na cavidade oral, xerostomia, alterações do paladar e infecções oportunistas na cavidade oral em pacientes sob VMAT.
- Verificar se há associação entre mucosite oral e xerostomia com localização e estadiamento do tumor primário e variáveis dosimétricas no PTV e nos órgãos de risco.

Objetivo Secundário:

Verificar se há associação entre IMC e perda de peso durante a radioterapia, com duração e severidade de mucosite e com variáveis dosimétricas no PTV e nos órgãos de risco.

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227 - 1º andar, sala 02 da administração
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7960 E-mail: cepfo@usp.br

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FOU SP

Continuação do Parecer: 3.777.944

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O presente estudo apresenta risco mínimo associado "a perda de confidencialidade dos dados dos pacientes, que são mantidos em sigilo quanto ao número do prontuário e todos os dados dos pacientes.

Benefícios:

Não existem benefícios diretos para os participantes da pesquisa mas indiretamente e para os próximos pacientes espera-se caracterizar, de forma padronizada, a toxicidade aguda na cavidade oral e em glândulas salivares em pacientes submetidos a VMA T em região de cabeça e pescoço. Com base na análise de risco, será possível delinear protocolos de cuidados bucais mais personalizados, voltados à prevenção de mucosite oral e xerostomia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e atende todos os preceitos éticos. Todas as pendências foram sanadas. Na atual submissão, em "Documentos do Centro Coordenador" foi anexado novo arquivo em "Informações Básicas do Projeto", no dia 17/10/2019 as 14:18:34, contendo cronograma adequado para o desenvolvimento da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos exigidos pela Resolução CNS 466/12 foram anexados corretamente (Projeto Detalhado, Folha de Rosto, TCLE e/ou Autorização do Biobanco e/ou Autorização da Clínica Odontológica e/ou Autorização de Uso de Acervo

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227 - 1º andar, sala 02 da administração
Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7960 E-mail: cepfou@usp.br

**USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FOU SP**

Continuação do Parecer: 3.777.944

Considerações Finais a critério do CEP:

"Venho por meio desta solicitar alteração do cronograma conforme solicitado pelo CEP da Faculdade de Odontologia da USP no parecer de número 3.612.532. Informo que já iniciamos o projeto no HIAE a partir de sua aprovação. Carta da emenda foi incluída nos documentos enviados. Atenciosamente, Fernanda de Paula Eduardo Simões"

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	carta_emendeHIAE.pdf	17/10/2019 14:16:18	FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao2.pdf	04/07/2019 15:50:27	FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_detalhado2.docx	22/04/2019 13:25:06	FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES	Aceito
Outros	termo_anuencia_gestor.pdf	25/03/2019 15:00:28	FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES	Aceito
Outros	TermoResponsabilidadeSeresHumanos.pdf	25/03/2019 14:56:16	FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	14/03/2019 15:13:56	FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227 - 1º andar , sala 02 da administração
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7960 E-mail: cepfo@usp.br

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FOUSP

Continuação do Parecer: 3.777.944

SAO PAULO, 17 de Dezembro de 2019

Assinado por:
Alyne Simões Gonçalves
(Coordenador(a))

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227 - 1º andar , sala 02 da administração
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7960 **E-mail:** cepfo@usp.br

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein SP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Risco de toxicidade aguda em cavidade oral e glândulas salivares em pacientes submetidos a arcoterapia volumétrica modulada na região de cabeça e pescoço

Pesquisador: FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 10421219.5.0000.0071

Instituição Proponente: SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.709.629

Apresentação do Projeto:

Emenda ao Estudo: "Risco de toxicidade aguda em cavidade oral e glândulas salivares em pacientes submetidos a arcoterapia volumétrica modulada na região de cabeça e pescoço", já anteriormente aprovada por este Comitê.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Descrever a frequência e severidade da mucosite oral, dor na cavidade oral, xerostomia, alterações do paladar e infecções oportunistas na cavidade oral em pacientes sob VMAT.
- Verificar se há associação entre mucosite oral e xerostomia com localização e estadiamento do tumor primário e variáveis dosimétricas no PTV e nos órgãos de risco.

Objetivo Secundário:

Verificar se há associação entre IMC e perda de peso durante a radioterapia, com duração e severidade de mucosite e com variáveis dosimétricas no PTV e nos órgãos de risco.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios já avaliados anteriormente, quando da aprovação inicial do Projeto de pesquisa.

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

Continuação do Parecer: 3.709.629

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisadora envia Emenda por carta a este Comitê para solicitar alteração no Cronograma, conforme requerido pelo centro coparticipante através do CEP da Faculdade de Odontologia da USP.

A pesquisadora já tinha seu estudo aprovado no Einstein (centro proponente) e por isso já o havia iniciado; por isto o Cronograma na Plataforma estava conforme o que havia sido previamente aprovado.

Após análise, não encontramos nenhum impedimento ético e a Emenda para alteração de Cronograma foi aprovada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos de apresentação obrigatória encontram-se de acordo com as Resoluções vigentes.

Recomendações:

É atribuição do CEP "acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa". Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP Einstein os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Relatório Parcial, Final ou de Suspensão de Estudo:

<https://www.einstein.br/pesquisa/servicos/comite-etica-em-pesquisa/relatorio-pesquisas-aprovadas>

Segundo a Resolução CNS 466/2012 o pesquisador responsável deve prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros.

Por favor, se ocorrerem eventos adversos graves, considerar as orientações presentes no link: <http://apps.einstein.br/forms/pesquisa/form-adve.html>

Se ocorrer um evento relacionado ao procedimento do estudo ou medicação em uso, por favor, preencher o Formulário de Evento Adverso Sério Próprio do CONEP: <http://conselho.saude.gov>.

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss
Bairro: Morumbi CEP: 05.652-000
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)2151-3729 Fax: (11)2151-0273 E-mail: cep@einstein.br

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT
EINSTEIN-SP

Continuação do Parecer: 3.709.629

br/web_comissoes/conep/arquivos/FORMULARIO_EAS_CONEP_2011.doc

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise, a Emenda submetida em 17 de Outubro de 2019 foi aprovada, assim como a alteração de Cronograma solicitada, conforme requerido pelo CEP da instituição coparticipante.

Considerações Finais a critério do CEP:

EMENDA APROVADA PELO CEP DO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN EM REUNIÃO REALIZADA EM 12/11/2019.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1455309_E1.pdf	17/10/2019 14:18:34		Aceito
Outros	carta_emendeHIAE.pdf	17/10/2019 14:16:18	FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao2.pdf	04/07/2019 15:50:27	FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	carta_resposta.pdf	04/07/2019 15:49:32	FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_detalhado2.docx	22/04/2019 13:25:06	FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoResp_Pesquisador_Seres_Humanos.pdf	28/03/2019 11:00:59	LETICIA FONSECA DA COSTA	Aceito
Outros	termo_anuencia_gestor.pdf	25/03/2019 15:00:28	FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES	Aceito
Outros	TermoResponsabilidadeSeresHumanos.pdf	25/03/2019 14:56:16	FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	14/03/2019 15:13:56	FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	13/03/2019 22:31:31	FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES	Aceito

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT
EINSTEIN-SP

Continuação do Parecer: 3.709.629

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 18 de Novembro de 2019

Assinado por:

Fabio Pires de Souza Santos
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Albert Einstein 627 - 2ss

Bairro: Morumbi

CEP: 05.652-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2151-3729

Fax: (11)2151-0273

E-mail: cep@einstein.br

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP
PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa:
Risco de toxicidade aguda em cavidade oral e glândulas salivares em pacientes submetidos a arcoterapia volumétrica modulada na região de cabeça e pescoço

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF/Documento: 255.414.578-40	Nome: FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES
Telefone: 1130852188	E-mail: fpeduard@einstein.br

Instituição Proponente

CNPJ: 60.765.823/0001-30	Nome da Instituição: SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
--------------------------	---

Essa submissão de emenda é exclusiva do seu Centro Coordenador?

A emenda não é exclusiva de seu Centro Coordenador, então quando a emenda for aprovada, esta SERÁ replicada nos Centros Participantes vinculados e nos Comitês de Ética das Instituições Coparticipantes.

É um estudo internacional? Não

■ **Equipe de Pesquisa**

CPF/Documento	Nome
344.526.338-89	Marcella Ferreira Gobbi
136.268.008-73	Letícia Mello Bezinelli
175.165.848-19	Luciana Corrêa
641.366.808-30	Eduardo Weltman

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 2. Ciências Biológicas
- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

Título Público da Pesquisa: Risco de toxicidade aguda em cavidade oral e glândulas salivares em pacientes submetidos a arcoterapia volumétrica modulada na região de cabeça e pescoço

Contato Público

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
255.414.578-40	FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES	1130852188	fpeduard@einstein.br

Contato Científico: FERNANDA DE PAULA EDUARDO SIMOES

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Observacional

Condições de saúde ou problemas

Condição de saúde ou Problema
oncológico

Descritores Gerais para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
Z51.0	Sessão de radioterapia

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
2205	neoplasias

Descritores Específicos para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
C14	Neoplasia maligna de outras localizações e de localizações mal definida, do lábio, cavidade oral e faringe

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
9247	toxicidade oral

Desenho:

Será feito um estudo retrospectivo utilizando os dados registrados nos prontuários de pacientes submetidos à radioterapia com VMAT, associada ou não a quimioterapia concomitante, cuja área de irradiação seja em região de cabeça e pescoço, a partir do ano de 2016, no serviço de Radioterapia do Hospital Israelita Albert Einstein. Foi selecionado o ano de 2016 para coletar os dados porque foi o período em que foi adotado protocolo de cuidados bucais para os pacientes do serviço de Radioterapia, com o registro detalhado das condições bucais.

Apoio Financeiro

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
				Financiamento Próprio

Palavra Chave

Palavra-chave
toxicidade em cavidade oral
arcoterapia volumétrica modulada
região de cabeça e pescoço

Detalhamento do Estudo

Resumo:

A arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) é uma variação da radioterapia de intensidade modulada (IMRT) que promove melhor conformação da dose no volume tumoral, reduzindo a irradiação nos tecidos normais, em sessões com duração menor de tempo. Em cabeça e pescoço, essa técnica tem sido utilizada recentemente, havendo poucos estudos quanto à sua eficácia em comparação a IMRT e outras modalidades de radioterapia conformacional. Em relação à toxicidade aguda em cavidade oral e glândulas salivares, não é consenso que a VMAT seja superior à IMRT no tocante à redução de danos em órgãos de risco. O objetivo do presente projeto será verificar se variáveis da dosimetria da VMAT constituem fatores preditivos para mucosite oral e xerostomia em pacientes submetidos a essa técnica na região de cabeça e pescoço. Serão incluídas na pesquisa variáveis relacionadas a dose de radiação, exposição à irradiação de órgãos de risco na região da cavidade oral e glândulas salivares, bem como variações do peso corpóreo e do IMC. Para tanto, será feito estudo retrospectivo a partir da coleta de dados registrados nos prontuários de pacientes submetidos à VMAT, com quimioterapia concomitante ou não, cuja área de irradiação seja em região de cabeça e pescoço, a partir do ano de 2016, no serviço de Radioterapia do Hospital Israelita Albert Einstein. Espera-se caracterizar, de forma padronizada, a toxicidade aguda na cavidade oral e em glândulas salivares em pacientes submetidos a VMAT em região de cabeça e pescoço. A partir da análise de risco para a cavidade oral, será possível delinear protocolos de cuidados bucais mais personalizados, voltados à prevenção de mucosite oral e xerostomia.

Introdução:

A radioterapia é amplamente utilizada como modalidade terapêutica para cânceres em região de cabeça e pescoço (CCP). Ultimamente, a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) tem sido considerada uma modalidade mais indicada para os CCPs, devido à melhor distribuição das doses no volume tumoral e ao menor risco de danos aos tecidos normais ou órgãos em risco (OER) (17). Contudo, constitui uma técnica complexa, que demanda mais tempo de planejamento e irradiação, além de exigir checagem de alta qualidade no tocante à segurança e maior número de unidades monitoras. Em função disso, criou-se uma variação da IMRT denominada "arco-terapia volumétrica modulada" (VMAT), a qual promove precisão e distribuição da dose similar à IMRT, a partir da rotação simples ou dupla da fonte de radiação, em sessões com tempo de duração menor (17). Desde sua introdução na área da medicina, a VMAT tem sido utilizada para o tratamento de CCPs. Contudo, existem poucas publicações científicas sobre o impacto dessa técnica em cabeça e pescoço. Uma revisão recente demonstrou existir somente 17 artigos publicados em língua inglesa entre os anos de 2009 e 2016(17), a maioria comparando o planejamento realizado na VMAT com outras técnicas conformacionais. Somente dois artigos abordaram o tema de toxicidade aguda durante a VMAT (7,20), os quais foram inconclusivos quanto às vantagens dessa técnica na redução da toxicidade em cabeça e pescoço(17). Em função de uma das vantagens da VMAT ser a redução do risco de exposição à irradiação dos tecidos normais, e considerando a ausência de informação quanto à toxicidade aguda dessa modalidade terapêutica em cabeça e pescoço, a intenção do presente projeto é descrever as características da toxicidade aguda em cavidade oral e glândulas salivares derivada da VMAT, bem como tentar estabelecer os fatores de risco para essas reações adversas. Quanto a esse último aspecto, particular detalhamento será feito no levantamento das doses aplicadas aos órgãos em risco, procurando-se verificar se há associação entre frequência, severidade e duração de mucosite oral e xerostomia e a dose aplicada na mucosa oral e nas glândulas salivares.

Hipótese:

Verificar se variáveis da dosimetria da VMAT constituem fatores preditivos para mucosite oral e xerostomia em pacientes submetidos a essa técnica na região de cabeça e pescoço.

Objetivo Primário:

- Descrever a frequência e severidade da mucosite oral, dor na cavidade oral, xerostomia, alterações do paladar e infecções oportunistas na cavidade oral em pacientes sob VMAT.- Verificar se há associação entre mucosite oral e xerostomia com localização e estadiamento do tumor primário e variáveis dosimétricas no PTV e nos órgãos de risco.

Objetivo Secundário:

Verificar se há associação entre IMC e perda de peso durante a radioterapia, com duração e severidade de mucosite e com variáveis dosimétricas no PTV e nos órgãos de risco.

Metodologia Proposta:

Será feito um estudo retrospectivo utilizando os dados registrados nos prontuários de pacientes submetidos à radioterapia com VMAT, associada ou não a quimioterapia concomitante, cuja área de irradiação seja em região de cabeça e pescoço, a partir do ano de 2016, no serviço de Radioterapia do Hospital Israelita Albert Einstein. Foi selecionado o ano de 2016 para coletar os dados porque foi o período em que foi adotado protocolo de cuidados bucais para os pacientes do serviço de Radioterapia, com o registro detalhado das condições bucais.

Critério de Inclusão:

- Prontuários de pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço, com quimioterapia concomitante ou não, submetidos à técnica VMAT, com irradiação em região de cavidade oral, orofaringe, nasofaringe e cervical.
- Prontuários com informações suficientes sobre estado de saúde bucal e geral antes do tratamento e durante o mesmo, até sua completa finalização, bem como informações sobre: doença primária, tratamento antineoplásico prévio a radioterapia, informações sobre peso corpóreo e estatura do paciente, antes e depois do tratamento radioterápico, descrição completa do regime de dose e fracionamento, bem como da dose estimada nos órgãos em risco relacionados a cavidade oral.

Critério de Exclusão:

- Prontuários de pacientes com irradiação fora da área descrita acima.
- Prontuários de pacientes que não aderiram às orientações de cuidados bucais.
- Prontuários de pacientes que foram a óbito antes da finalização do tratamento.

Riscos:

O presente estudo apresenta risco mínimo associado "a perda de confidencialidade dos dados dos pacientes, que são mantidos em sigilo quanto ao número do prontuário e todos os dados dos pacientes

Benefícios:

Não existem benefícios diretos para os participantes da pesquisa mas indiretamente e para os próximos pacientes espera-se caracterizar, de forma padronizada, a toxicidade aguda na cavidade oral e em glândulas salivares em pacientes submetidos a VMAT em região de cabeça e pescoço. Com base na análise de risco, será possível delinear protocolos de cuidados bucais mais personalizados, voltados à prevenção de mucosite oral e xerostomia.

Metodologia de Análise de Dados:

Os dados numéricos serão apresentados em média, mediana, desvio-padrão e valores máximo e mínimo. Os dados categóricos serão mostrados em frequências absoluta e relativa. Para a avaliação da associação entre as variáveis de toxicidade na cavidade oral (mucosite oral e xerostomia) e variáveis nutricionais (IMC e perda de peso corpóreo) com variáveis da dosimetria da radiação, será feito

teste de correlação de Spearman (para dados não-paramétricos) e de Pearson (para dados paramétricos). Regressão linear será realizada para se avaliar o risco de mucosite oral, xerostomia e perda de peso (variáveis dependentes) em função da dosimetria da radiação (variáveis independentes). O nível de significância adotado será de 5%.

Desfecho Primário:

Espera-se caracterizar, de forma padronizada, a toxicidade aguda na cavidade oral e em glândulas salivares em pacientes submetidos a VMA T em região de cabeça e pescoço. Com base na análise de risco, será possível delinear protocolos de cuidados bucais mais personalizados, voltados à prevenção de mucosite oral e xerostomia.

Tamanho da Amostra no Brasil: 96

Países de Recrutamento

País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da pesquisa
Sim	BRASIL	96

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

Detalhamento:

Será feito um estudo retrospectivo utilizando os dados registrados nos prontuários de pacientes submetidos à radioterapia com VMAT, associada ou não a quimioterapia concomitante, cuja área de irradiação seja em região de cabeça e pescoço, a partir do ano de 2016, no serviço de Radioterapia do Hospital Israelita Albert Einstein. Foi selecionado o ano de 2016 para coletar os dados porque foi o período em que foi adotado protocolo de cuidados bucais para os pacientes do serviço de Radioterapia, com o registro detalhado das condições bucais

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

96

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
grupo teste	96	pacientes submetidos à radioterapia com VMAT, associada ou não a quimioterapia concomitante, cuja área de irradiação seja em região de cabeça e pescoço, a partir do ano de 2016, no serviço de Radioter

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Centros Coparticipantes

CNPJ	Nome da Instituição Co-participante	Nome do Responsável	Nome do Comitê de Ética	Instituição Selecionada Via Plataforma Brasil
63.025.530/0020-77	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo	LUCIANA CORREA	USP - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo - FOUASP	Sim

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
seleção dos prontuários	01/12/2019	01/12/2020
Produção de dissertação e artigo científico	01/06/2020	01/02/2021
análise estatística	01/12/2020	01/02/2021
Análise dos resultados	01/06/2020	01/02/2021
Coleta de dados	01/12/2019	01/12/2020

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
revisão da língua inglesa	Outros	R\$ 1.000,00
Total em R\$		R\$ 1.000,00

Data de Submissão do Projeto: 17/10/2019

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1455309_E1.pdf

Versão do Projeto: 4

análise estatística	Outros	R\$ 2.000,00
Total em R\$		R\$ 3.000,00

Bibliografia:

- Basu T, Bhaskar N. Overview of Important "Organs at Risk" (OAR) in Modern Radiotherapy for Head and Neck Cancer (HNC). In: Cancer Survivorship [Internet]. IntechOpen; 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80606>
- Brodin NP, Tomé WA. Revisiting the dose constraints for head and neck OARs in the current era of IMRT. Oral Oncol [Internet]. 2018 Nov;86:8–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837518303099>
- Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Bourhis J, Budach W, Grau C, Grégoire V, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. Radiother Oncol [Internet]. 2015 Oct;117(1):83–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814015004016>
- Chen W, Lai C, Lee T, Hung C, Liu K, Tsai M, et al. Scintigraphic assessment of salivary function after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: Correlations with parotid dose and quality of life. Oral Oncol [Internet]. 2013;49(1):42–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.07.004>
- Dai X, Zhao Y, Liang Z, Dassaratnam M, Wang L, Jin L, et al. Volumetric-modulated arc therapy for oropharyngeal carcinoma: A dosimetric and delivery efficiency comparison with static-field IMRT. Phys Med [Internet]. 2015 Feb;31(1):54–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179714005262>
- Does dose to an oral mucosa organ at risk predict the duration of grade 3 mucositis after intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal cancer? Yahya S, Benghiat H, Nightingale P, Tiffany M, Sanghera P, Hartley A. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2016 Dec;28(12):e216–e219. doi: 10.1016/j.clon.2016.08.009
- Doornaert P, Verbakel WFAR, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. RapidArc Planning and Delivery in Patients With Locally Advanced Head-and-Neck Cancer Undergoing Chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol [Internet]. 2011 Feb;79(2):429–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609035391>
- Fang F, Huang T, Lin Y, Chien C, Chuang H, Luo S, et al. Concurrent chemoradiotherapy by simultaneously integrated boost volumetric modulated arc therapy for nasopharyngeal carcinomatotoxicity/quality of life and survival. Head Neck [Internet]. 2018 Dec 10;hed.25551. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.25551>
- Frederic Moreau T, Piram L, Bellini R, Martin F, Miroir J, Saroul N, et al. Postoperative volumetric modulated arc therapy for sinonasal cancer: Improved survival compared with 3D conformal radiation therapy. Head Neck [Internet]. 2018 Dec 14;hed.25410. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.25410>
- Garg S, Yoo J, Winquist E. Nutritional support for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a systematic review. 2010;667–77.
- Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. J Pain Symptom Manage [Internet]. 2011 Jun;41(6):1073–93. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0885392411000145>
- Irvine E, Dwivedi RC, Nutting CM, Harrington KJ. Treatment-related dysgeusia in head and neck cancer patients. Cancer Treat Rev [Internet]. 2014;40(9):1106–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.011>
- Langius JAE, Twisk J, Kampman M, Doornaert P, Kramer MHH, Weijts P, et al. Prediction model to predict critical weight loss in patients with head and neck cancer during (chemo) radiotherapy. Oral Oncol [Internet]. 2016;52:91–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.10.021>
- Mallick S, Benson R. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2016;273(9):2285–93.
- Mazzola R, Ricchetti F, Fersino S, Fiorentino A. Predictors of mucositis in oropharyngeal and oral cavity cancer in patients treated with volumetric modulated radiation treatment: A dose – volume analysis. 2016;(April):815–9.
- Orlandi E, Alessandro N, Rancati T, Cicchetti A, Bossi P, Pignoli E, et al. Multivariable model for predicting acute oral mucositis during combined IMRT and chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal cancer patients. Oral Oncol [Internet]. 2018;86(October):266–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.10.006>
- Osborn J. Is VMAT beneficial for patients undergoing radiotherapy to the head and neck? Radiography [Internet]. 2017;23(1):73–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radi.2016.08.008>
- Peng H, Chen B, Chen L, Chen Y, Liu X, Tang L, et al. A network meta-analysis in comparing prophylactic treatments of radiotherapy-induced oral mucositis for patients with head and neck cancers receiving radiotherapy. Oral Oncol [Internet]. 2017;75(July):89–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.11.001>
- RTOG Foundation. Contouring atlases. Acesso em 11 de fevereiro de 2019. Disponível em <https://www.rtog.org/corelab/contouringatlases.aspx>
- Scorsetti M, Fogliata A, Castiglioni S, Bressi C, Bignardi M, Navarria P, et al. Early clinical experience with volumetric modulated arc therapy in head and neck cancer patients. Radiat Oncol [Internet]. 2010;5(1):93. Available from: <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-5-93>
- Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJJ, Migliorati CA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. Support Care Cancer. 2007;15(10):1145–54.
- Thong ISK, Jensen MP, Miró J, Tan G. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? Scand J Pain [Internet]. 2018 Jan 26;18(1):99–107. Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/sjpain.2018.18.issue-1/sjpain-2018-0012/sjpain-2018-0012.xml>
- Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy- Induced Mucositis. 2018; 24. Tolentino EDS, Centurion BS, Helena L, Ferreira C, De AP. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. 2011;19(5):448–54.
- Tolentino EDS, Centurion BS, Helena L, Ferreira C, De AP, Lq L, et al. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy. J App Oral Sci. 2011;19(5):448–54.
- Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, Fogliata A, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP, et al. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx: A treatment planning comparison with fixed field IMRT. Radiother Oncol [Internet]. 2009 Jul;92(1):111–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814008006853>
- Verbakel WFAR, Cuijpers JP, Hoffmans D, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. Volumetric Intensity-Modulated Arc Therapy Vs. Conventional IMRT in Head-and-Neck Cancer: A Comparative Planning and Dosimetric Study. Int J Radiat Oncol [Internet]. 2009 May;74(1):252–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609000303>
- Watanabe EY. Comparação da técnica de radioterapia em arco modulada volumetricamente (VMAT) em relação à técnica de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para tumores de próstata e cabeça e pescoço. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2015.
- Yahya S, Benghiat H, Nightingale P, Tiffany M, Sanghera P, Hartley A. Does Dose to an Oral Mucosa Organ at Risk Predict the Duration of Grade 3 Mucositis after Intensity-modulated Radiotherapy for Oropharyngeal Cancer? Clin Oncol [Internet]. 2016;28(12):e216–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2016.08.009>
- Zecha JAEM, Raber-durlacher JE, Nair RG, Epstein JB. Low level laser therapy / photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action , dosimetric , and safety considerations. 2016;2781–92.

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

Tipo	Arquivo
Declaração de Pesquisadores	DeclaraçãoResp_Pesquisador_Seres_Humanos.pdf
Brochura Pesquisa	projeto_detalhado2.docx

Data de Submissão do Projeto: 17/10/2019

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1455309_E1.pdf

Versão do Projeto: 4

Outros	termo_anuencia_gestor.pdf
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf
Outros	carta_emendeHIAE.pdf
Comprovante de Recepção	PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1313384.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao2.pdf
Outros	TermoResponsabilidadeSeresHumanos.pdf
Recurso Anexado pelo Pesquisador	carta_resposta.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf

Finalizar

Manter sigilo da integra do projeto de pesquisa: Não

Justificativa da Emenda:

Venho por meio desta solicitar alteração do cronograma conforme solicitado pelo CEP da Faculdade de Odontologia da USP no parecer de número 3.612.532. Informo que já iniciamos o projeto no HIAE a partir de sua aprovação. Carta da emenda foi incluída nos documentos enviados. Atenciosamente, Fernanda de Paula Eduardo Simões

ANEXO C – Ficha de restrições de dose utilizadas no planejamento da radioterapia em cabeça e pescoço no Hospital Israelita Albert Einstein

ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA
RADIOTERAPIA

Preencher quando não houver etiqueta disponível

Paciente: _____

Conta Corrente: _____ leito: _____

Prontuário: _____

Restrições na Radioterapia de CABEÇA E PESCOÇO
(doses de irradiação de volumes máximos recomendados)

ÓRGÃO	VOLUME MÁXIMO / DOSE MÁXIMA	CASO ATUAL	
NERVOS ÓPTICOS	Dmáx: 50Gy	Dir: Dmáx: ____ Gy	Esq: Dmáx: ____ Gy
AP. AUDITIVO	≤50%: 45Gy Dmáx: 54Gy	Dir: ____%: 45Gy Dmáx: ____ Gy	Esq: ____%: 45Gy Dmáx: ____ Gy
RETINA (OLHOS)	Dmáx: 54Gy	Dir: Dmáx: ____ Gy	Esq: Dmáx: ____ Gy
CRISTALINO	Dmáx: 10Gy	Dir: Dmáx: ____ Gy	Esq: Dmáx: ____ Gy
PARÓTIDAS (sem PTV)	≤100%: ≥ 24Gy ≤50%: ≥ 26Gy ≤25%: ≥ 45Gy	Dir: ____%: ≥ 24Gy ____%: ≥ 26Gy ____%: ≥ 45Gy	Esq: ____%: ≥ 24Gy ____%: ≥ 26Gy ____%: ≥ 45Gy
HEMISF. CEREBRAL (sem PTV)	Dmáx: 60Gy	Dmáx: ____ Gy	
ATM	≤66%: ≥ 60Gy ≤30%: ≥ 65Gy Dmáx: 70Gy	____%: ≥ 60Gy ____%: ≥ 65Gy Dmáx: ____ Gy	
QUIASMA ÓPTICO	Dmáx: 50Gy	Dmáx: ____ Gy	
HIPÓFISE	Dmáx: 54Gy	Dmáx: ____ Gy	
TRONCO CEREBRAL	Dmáx: 54Gy	Dmáx: ____ Gy	
MED. ESPINHAL (C1 – C2)	Dmáx: 50Gy	Dmáx: ____ Gy	
MED. ESPINHAL (C3 E ABAIXO)	Dmáx: 45Gy	Dmáx: ____ Gy	
LARINGE	≤50%: 50Gy Dmáx: 70Gy	≤50%: ____ Gy Dmáx: ____ Gy	
PLEXO BRAQUIAL	Dmáx: 54Gy	Dmáx: ____ Gy	
ESÔFAGO	≤100%: ≥ 35Gy ≤66%: ≥ 58Gy ≤33%: ≥ 65Gy Dmáx: 69Gy (s/ QT) / 58Gy (c/ QT)	____%: ≥ 35Gy ____%: ≥ 58Gy ____%: ≥ 65Gy Dmáx: ____ Gy	

Ass. e carimbo: _____ / ____ / 20____

Dosimetrista Físico Médico Data

Última atualização: 02/2007

ANEXO D – Ficha para preenchimento diário durante o tratamento de radioterapia em região de cabeça e pescoço, pela equipe da Odontologia do Hospital Israelita Albert Einstein

Prontuário: _____											
Data	Sessão RT	Alimentação (sól/past/liq)	Mucosite oral (Grau OMS)	Grau dor (0-10)	Xerostomia (S/N)	Higiene	Disfagia (S/N)	Grau dor (0-10)	Alteração Paladar (S/N)	Local lesão	OBS
	1										
	2										
	3										
	4										
	5										
	6										
	7										
	8										
	9										
	10										
	11										
	12										
	13										
	14										
	15										
	16										
	17										
	18										
	19										
	20										
	21										
	22										
	23										
	24										
	25										
	26										
	27										
	28										
	29										
	30										