



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

HUGO RODRIGUES GOUVEIA

GASTROSTOMIA RADIOLÓGICA PERCUTÂNEA AMBULATORIAL EM PACIENTES
PORTADORES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: ANÁLISE DE POTENCIAIS
COMPLICAÇÕES

Orientador: Prof. Dr. Luis Felipe Ribeiro Pinto

**RIO DE JANEIRO
2020**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

HUGO RODRIGUES GOUVEIA

GASTROSTOMIA RADIOLÓGICA PERCUTÂNEA AMBULATORIAL EM PACIENTES
PORTADORES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: ANÁLISE DE POTENCIAIS
COMPLICAÇÕES

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer
como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre
em Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Luis Felipe Ribeiro Pinto

**RIO DE JANEIRO
2020**

FICHA CATALOGRÁFICA

G719g Gouveia, Hugo Rodrigues

Gastrostomia radiológica percutânea ambulatorial em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço: análise de potenciais complicações / Hugo Rodrigues Gouveia – Rio de Janeiro, 2020. 57 f.: il. Color.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Luis Felipe Ribeiro Pinto

1. Gastrostomia Ambulatorial. 2. Neoplasias de Cabeça e Pescoço. 3. Desnutrição. 4. Radiologia Intervencionista. I. Pinto, Luis Felipe Ribeiro (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. III. Título.

CDD 616.99491

Catálogo na fonte
Kátia Simões CRB7/5952



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

HUGO RODRIGUES GOUVEIA

GASTROSTOMIA RADIOLÓGICA PERCUTÂNEA AMBULATORIAL EM
PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: ANÁLISE DE
POTENCIAIS COMPLICAÇÕES

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luis Felipe Ribeiro Pinto

Aprovada em: 24 / 08 / 2020

EXAMINADORES:

**Prof. Dr. Fernando Luis Dias
Prof. Dr. Heitor Siffert Pereira de Souza
Prof. Dr. Rubens Chojniak
Prof. Dr. José Roberto Lapa e Silva (Suplente)
Prof. Dr. Mariana Cancela (Suplente)**

**RIO DE JANEIRO
2020**

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha esposa pelo amor, paciência, companheirismo e ajuda durante todas as fases desse projeto. E aos meus filhos pelas brincadeiras, sorrisos e travessuras que são minha maior fonte de inspiração.

Agradeço aos meus pais e irmãos por todo o esforço que fizeram pela minha educação e que tornou possível que chegasse aqui.

Ao meu orientador Dr. Luis Felipe Ribeiro Pinto por me aceitar como aluno e por toda sua generosidade e ensinamentos que me permitiram alcançar esse objetivo. A todos os alunos, pós-doutorandos e membros permanentes do Programa de Carcinogênese Molecular (PCM) pela amizade, disponibilidade, ensinamentos e ajuda, em especial ao Dr. Pedro Nicolau Neto.

Aos médicos Staffs, Residentes e equipe de Enfermagem do Setor de Radiologia Intervencionista do INCA pela amizade, trabalho e ajuda no dia-a-dia.

Ao meus amigos de trabalho da rede privada de saúde (RIVOA) por todo o suporte e cobertura nos meus momentos de ausência.

Ao Setor de Endoscopia Digestiva do INCA pelo suporte teórico e prático com os pacientes desse projeto, em especial ao Dr. Gustavo Francisco de Souza e Mello.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação do INCA pelas excelentes aulas e conteúdo teórico e, também, aos muitos amigos que fiz nessa longa caminhada de aulas, provas e trabalhos em grupo.

E a todos os amigos e familiares, mesmo que estejam distantes, mas que ficarão felizes ao saberem que concluí essa importante etapa da minha vida.

EPÍGRAFE

“Que bom que nós nos encontramos com um paradoxo.
Agora, temos alguma esperança de progredir.”

Niels Bohr

ÍNDICE

FICHA CATALOGRÁFICA.....	III
AGRADECIMENTOS.....	V
EPIÍGRAFE.....	VI
ÍNDICE.....	VII
LISTA DE FIGURAS.....	IX
LISTA DE TABELAS.....	X
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XI
RESUMO.....	XII
ABSTRACT.....	XIV
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Epidemiologia do Câncer de Cabeça e Pescoço.....	1
1.2 Perfil de alterações moleculares do CCP.....	4
1.3 Estadiamento e o tratamento do CCP.....	5
1.3.1 Câncer da orofaringe.....	7
1.3.1.1 Perspectivas no tratamento do câncer da orofaringe.....	9
1.3.2 Câncer da cavidade oral.....	10
1.3.3 Câncer de laringe.....	10
1.4 Desnutrição, Caquexia e CCP.....	11
1.4.1 Suporte nutricional no paciente com CCP.....	13
1.5 Gastrostomia radiológica percutânea.....	14
2. OBJETIVOS.....	18
2.1 Primário.....	18
2.2 Secundários.....	18
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	19
3.1 Desenho do estudo.....	19
3.1.1 População do estudo.....	19
3.1.2 Critérios de inclusão.....	19
3.1.3 Critérios de exclusão.....	20
3.1.4 Coleta de dados.....	20
3.1.4.1 Variáveis sócio-demográficas.....	20
3.1.4.2 Variáveis clínicas.....	21
3.2 Intervenção.....	22
3.2.1 Infra-estrutura hospitalar.....	22
3.2.2 Materiais utilizados na GRP.....	22
3.2.3 Cuidados pré e durante o procedimento.....	23
3.2.4 Medicamentos utilizados durante a GRP.....	24
3.2.5 Confeção do trajeto e introdução da sonda de GTT.....	25
3.2.6 Seguimento dos pacientes após a intervenção.....	29
3.2.7 Variáveis da intervenção radiológica e complicações.....	30
3.2.8 Variáveis dependentes (Desfecho).....	31
3.3 Cálculo do tamanho amostral.....	31
3.4 Análise estatística.....	32
4. RESULTADOS.....	33

5. DISCUSSÃO.....	40
6. APLICABILIDADE CLÍNICA.....	46
7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	47
8. CONCLUSÕES.....	49
8.1 Conclusões gerais.....	49
8.2 Conclusões específicas.....	49
9. BIBLIOGRAFIA.....	50
10. APÊNDICES	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Distribuição mundial da incidência de câncer de cabeça e pescoço em ambos os sexo.....	1
Figura 1.2: Distribuição mundial da taxa de mortalidade por câncer de cabeça e pescoço em ambos os sexos.....	2
Figura 1.3: Distribuição dos dez tipos de câncer de maior incidência no Brasil em 2020 entre os homens, exceto pele não melanoma.....	3
Figura 1.4: Mutações genéticas prevalentes no CCP.....	5
Figura 1.5: Prevalência da caquexia por localização do câncer e percentual médio de perda de peso e sua variação por tipos de câncer.....	12
Figura 1.6: Modificação do peso nos dois grupos de pacientes com CCP durante a quimio-radioterapia e em até seis meses após o tratamento.....	14
Figura 3.1: Aparelho angiógrafo Philips Allura Xper FD20. Modelo idêntico ao disponível no HC 1 / INCA.....	22
Figura 3.2: Material utilizado no procedimento de gastrostomia radiológica percutânea (GRP).....	23
Figura 3.3: Paciente portador de volumoso tumor de orofaringe com extensão à hipofaringe....	26
Figura 3.4: Realização da gastropexia e posicionamento do fio guia no interior do estômago....	27
Figura 3.5: Controle do procedimento por fluoroscopia.....	27
Figura 3.6: Passagem do dilatador e da sonda de GTT.....	28
Figura 3.7: Controle final do procedimento por fluoroscopia.....	28
Figura 3.8: Controle final do procedimento com imagem tomográfica por cone beam.....	29
Figura 3.9: Escala visual analógica de dor (VAS).....	31
Figura 4.1: Tempo de uso da sonda primária medido entre a data da colocação e a primeira troca, retirada ou o óbito.....	37
Figura 4.2: Curva de Kaplan-Meier demonstrando a redução do uso da sonda primária de GTT ao longo do curso de seguimento de 180 dias.....	38
Figura 4.3: Teste de logrank demonstra maior sobrevida ($p < 0,05$) entre os pacientes que possuem sintomas compressivos.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1: Estadiamento TNM 2017 - CCPO HPV negativo.....	8
Tabela 1.2: Estadiamento TNM 2017 - CCPO HPV positivo.....	9
Tabela 4.1: Localização primária do tumor.....	33
Tabela 4.2: Dados demográficos.....	34
Tabela 4.3: Tipos de tratamento prévio.....	35
Tabela 4.4: Condições clínicas associadas.....	35
Tabela 4.5: Complicações.....	36
Tabela 4.6: Intensidade da dor no período de seguimento.....	37
Tabela 4.7: Associação entre as variáveis categóricas e desfecho perda da sonda.....	38
Tabela 5.1: Comparação de resultados entre estudos com GRP ambulatorial.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC - American Joint Committee on Cancer
ASA - American Society of Anesthesiologists
CCP - Câncer de Cabeça e Pescoço
CCPO - Câncer de Cabeça e Pescoço da Orofaringe
CEC: Carcinoma de células escamosas.
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
DM - Diabetes Mellitus
GEP - Gastrostomia Endoscópica Percutânea
GRP - Gastrostomia Radiológica Percutânea
GTT - Gastrostomia Percutânea
HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica
HC 1 - Hospital do Câncer 1
HPV16 - Papiloma Vírus Humano 16
IARC - International Agency for Research on Cancer
IDH - Índice de Desenvolvimento Humano
IMC - Índice de Massa Corporal
INCA - Instituto Nacional de Câncer
KPS - Karnofsky Performance Status
NCCN - National Comprehensive Cancer Network
PET-CT - Tomografia por Emissão de Pósitrons.
QT: Quimioterapia
RxT: Radioterapia
SARS-CoV-2 - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SNG - Sonda Nasogástrica
TCGA - The Cancer Genome Atlas Network
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNM - Tumour-Node-Metastasis
UICC - União Internacional de Controle do Câncer
VAS - Visual Analog Scale



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

GASTROSTOMIA RADIOLÓGICA PERCUTÂNEA AMBULATORIAL EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: ANÁLISE DE POTENCIAIS COMPLICAÇÕES

RESUMO/ABSTRACT

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Hugo Rodrigues Gouveia

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) possui alta incidência no mundo e acomete predominantemente a cavidade oral, a orofaringe e a laringe. As principais etiologias são o tabagismo, consumo de álcool e a infecção pelo papiloma vírus humano 16 (HPV16). O diagnóstico precoce e o estadiamento clínico se correlacionam com a sobrevida. A disfagia, desnutrição e caquexia são altamente prevalentes em pacientes com CCP avançado contribuindo para desfechos clínicos desfavoráveis, incluindo o óbito. Em pacientes com disfagia e perda ponderal, a intervenção nutricional através do tubo enteral está indicada e a gastrostomia percutânea (GTT) é o procedimento de escolha. Apesar de ser um método seguro, complicações são frequentes. A internação para realização da GTT resulta em custos e ocupação de leitos. Este trabalho teve como objetivo avaliar a segurança da gastrostomia radiológica percutânea (GRP) ambulatorial nos pacientes com CCP atendidos no Instituto Nacional de Câncer (INCA). Entre março de 2017 e setembro de 2018, foi conduzido estudo clínico prospectivo com 39 pacientes portadores de CCP que foram submetidos ao procedimento de gastrostomia radiológica percutânea ambulatorial, sob anestesia local e sedação leve. As intervenções foram guiadas por fluoroscopia no Setor de Radiologia Intervencionista do INCA, e em todos os pacientes foi utilizada a sonda balonada 20Fr após a realização da gastropexia. Sucesso técnico foi alcançado em 100% dos casos. O período de seguimento foi de até 6 meses. Os dados clínicos e demográficos preponderantes foram: 89,5% do sexo masculino, 71% menores de 65 anos, 60,5% dos tumores primários na orofaringe, tabagismo em 78,9%, estadiamento avançado em 68,4% dos casos. As complicações foram divididas entre leves ou graves, além de imediatas, precoces e tardias. No total 50 eventos de complicações ocorreram em 20 pacientes (52,6%). Não foram observadas complicações imediatas e nem complicações graves. A complicação precoce mais frequente foi a dor (36%). A complicação tardia mais comum foi o deslocamento da sonda, que

ocorreu em 13 episódios. Dentre todas as complicações, independente da temporalidade, a mais comum foi o deslocamento da sonda, descrito em 17 episódios (34% do total). O tempo mediano de uso da sonda primária foi de 113 dias. Não foram encontradas associações entre as variáveis coletadas e a perda da sonda no grupo estudado. Todas as complicações foram manejadas de forma ambulatorial. Doze pacientes (31,6%) faleceram durante o período de seguimento por câncer ou outras causas. O perfil de pacientes do INCA pode ser caracterizado majoritariamente como pessoas com tumores avançados, sem possibilidade de tratamento curativo, com alto risco nutricional, em que a gastrostomia foi escolhida como método paliativo. As frequências de complicações observadas foram semelhantes às descritas na literatura para a mesma população. O procedimento ambulatorial proporcionou rapidez no início do suporte enteral e do tratamento dos sintomas relacionados à doença, além de potencialmente aumentar a capacidade de atendimento do INCA. Apesar dessa variável não ter sido estudada detalhadamente, presume-se que os custos gerais do tratamento foram reduzidos. Como conclusão, nossos dados sugerem que a GRP ambulatorial foi um método seguro e eficaz para os pacientes e benéfico para a instituição.

ABSTRACT

Outpatient percutaneous radiologic gastrostomy in patients with head and neck cancer: an analysis of potential complications

Head and neck cancer (HNC) is highly incident across the world and affects mostly the oral cavity, oropharynx, and larynx. Tobacco smoking, alcohol consumption, and chronic human papillomavirus 16 (HPV16) infection are major risk factors. Early diagnosis and the clinical stage at presentation directly correlate to survival. Dysphagia, malnutrition, and cachexia are frequently found in patients with advanced HNC that contribute to unfavorable clinical outcomes, including death. In patients with dysphagia and weight loss, early nutritional intervention is indicated, and percutaneous gastrostomy (PG) is the procedure of choice. Although safe, complications may follow the PG procedure. Hospital admission to perform the PG results in higher costs and hospital beds shortage. The present study meant to evaluate the safety to perform outpatient percutaneous radiologic gastrostomy (PRG) in HNC patients treated at the Brazilian Cancer Institute (INCA). A prospective clinical trial was conducted between March 2017 and September 2018. Thirty-nine HNC patients who were submitted to outpatient PRG were enrolled. The interventions took place at the Interventional Radiology Division from INCA, under fluoroscopic guidance, local anesthesia and mild sedation. All patients received a 20Fr balloon retained catheter after the gastropexy. Technical success was obtained in 100% of cases. Patients were followed up to 6 months or death. Most patients were males (89.5%), younger than 65 years old (71%), with oropharynx as primary cancer site (60.5%), tobacco-related (78.9%), and presented advanced clinical stage (68.4%). The complications were divided between mild or severe; and immediate, early, and late complications. Fifty complication events were documented in 20 patients (52.6%). Neither immediate nor severe complications were observed. The most frequent early and late complications were local pain (36%) and tube dislodgement (13 episodes), respectively. The most common complication observed during the entire study was tube dislodgement (17 episodes). The median time of primary tube usage was 113 days. The independent variables were not associated with tube dislodgement. All complications were managed in outpatient fashion. Twelve patients (31.6%) died during the follow-up period due to either cancer or clinical related complications. Our results demonstrated that PRG was indicated mostly for patients with incurable advanced disease, with high nutritional risk, as a palliative measure. The complication frequencies observed in our study were similar to those described in medical literature to the same population. The outpatient procedure allowed the prompt beginning of the nutritional intervention and the treatment of symptoms related to the disease. Probably the institution service capacity increased since more hospital beds became available. Although this variable was not accessed, we could deduce that the total costs associated with the treatment decreased. In conclusion, outpatient PRG was safe and effective to provide nutritional support and it was beneficial for the institution.

INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do Câncer de Cabeça e Pescoço

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) representa um conjunto de tumores de alta incidência no mundo e possui forte associação com o tabagismo e com o consumo excessivo de álcool, observando-se risco até 30 vezes superior entre os expostos em relação aqueles não-expostos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

O subtipo histológico mais comum do CCP é o carcinoma de células escamosas e os tumores acometem predominantemente a cavidade oral, a orofaringe e a laringe. A distribuição da doença no mundo é heterogênea e a região de maior incidência se encontra no sul da Ásia (**Figura 1.1**) (CASTELLSAGUÉ e cols., 2016; BRAY e cols., 2018).

Enquanto se observa redução global na incidência dos tumores originados na cavidade oral e na laringe, países de alta renda, particularmente da América do Norte e de parte da Europa, apresentam aumento da incidência do carcinoma originado na orofaringe, fato este relacionado à infecção pelo papiloma vírus humano 16 (HPV16) (GILLISON e cols., 2015; MOURAD e cols., 2017).

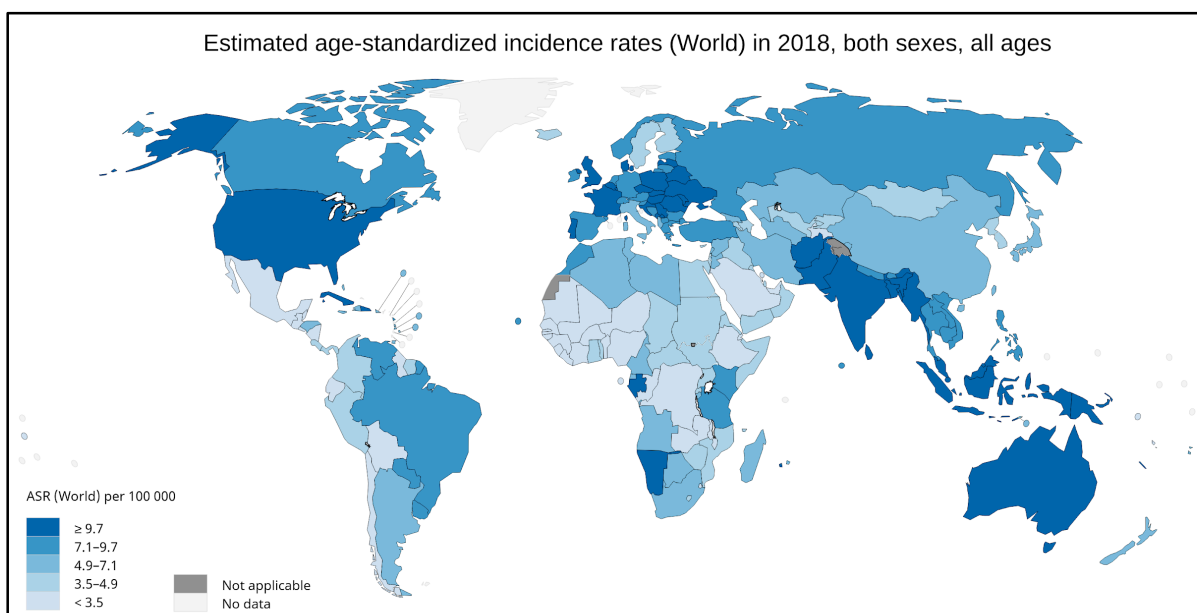


Figura 1.1: Distribuição mundial da incidência de câncer de cabeça e pescoço em ambos os sexos. Azul escuro: regiões de alta incidência. Azul claro: regiões de baixa incidência. Fonte: Globocan, 2018 - IARC (<http://gco.iarc.fr/today>).

Nas regiões do mundo com indicadores de baixo ou intermediário Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), incluindo o Brasil, se observam as maiores taxas de mortalidade por esse tipo de tumor (**Figura 1.2**) (BRAY e cols., 2018).

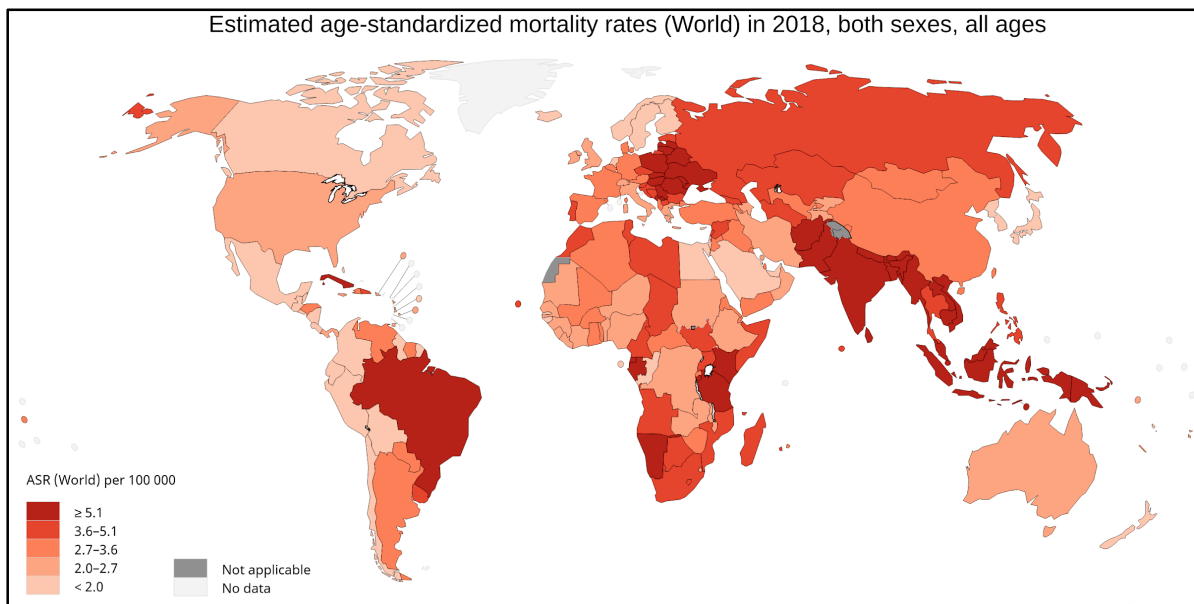


Figura 1.2: Distribuição mundial da taxa de mortalidade por câncer de cabeça e pescoço em ambos os sexos. Escuro: regiões de alta mortalidade. Claro: regiões de baixa mortalidade. Fonte: Globocan, 2018 - IARC (<http://gco.iarc.fr/today>).

No Brasil o CCP, excluindo os tumores da laringe, perfaz o quinto e o décimo terceiro tumores de maiores incidências entre homens e mulheres, respectivamente. Já o câncer da laringe, dentre os homens, se encontra entre as dez maiores taxas de incidência de câncer em praticamente todas as regiões do Brasil, enquanto nas mulheres esse tumor é menos frequente (INCA, 2019) (**Figura 1.3**).

O diagnóstico precoce e o estadiamento clínico ao início do tratamento são os principais fatores relacionados à sobrevida dos pacientes portadores de CCP (NEVILLE & DAY, 2002). Enquanto pacientes portadores de tumores nos estágios I e II possuem 60-95% de chances de cura com o tratamento local, aqueles com tumores nos estágios III e IV apresentam taxas superiores a 50% de recorrência e de metástases (BROCKSTEIN e cols., 2014). Além do pior prognóstico, o tratamento dos tumores em estágios avançados também está associado com maiores taxas de toxicidade e de efeitos colaterais graves, como a disfagia (MORTENSEN e cols., 2013).

Os pacientes portadores de CCP são particularmente afetados pelas baixas condições sócio-econômicas. Mesmo em países com alto IDH e com acesso universal à saúde, são observadas diferenças significativas no estadiamento e nos desfechos oncológicos entre os grupos populacionais de maior e menor renda. (MCDONALD e cols., 2014; OLSEN e cols., 2015).


Localização primária	Casos	%	
Próstata	65.840	29.2%	Homens 
Cólon e reto	20.520	9.1%	
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7.9%	
Estômago	13.360	5.9%	
<u>Cavidade oral</u>	<u>11.180</u>	<u>5.0%</u>	
Esôfago	8.690	3,9%	
Bexiga	7.590	3,4%	
Linfoma não-Hodgkin	6.580	2,9%	
<u>Laringe</u>	<u>6.470</u>	<u>2,9%</u>	
Leucemias	5.920	2,5%	

Figura 1.3: Distribuição dos dez tipos de câncer de maior incidência no Brasil em 2020 entre os homens, exceto pele não melanoma. Câncer de cabeça e pescoço em negrito e sublinhado. Nessa classificação, o câncer da orofaringe está incluído no grupo Cavidade oral. Adaptado de INCA, 2019.

Os pacientes portadores do CCP da orofaringe (CCPO) associado à infecção pelo HPV16 apresentam melhor resposta ao tratamento e melhor sobrevida do que aqueles que não possuem infecção por esse vírus (SALAZAR et al., 2014). Baseada nesses resultados, a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) criou dois subgrupos distintos de estadiamento do CCPO, que consideram a presença ou não da infecção pelo HPV16 (AMIN e cols., 2017).

Nos países de baixa ou média renda tais como o Brasil, não está claro se houve a transição epidemiológica para tumores relacionados à infecção pelo HPV16, e tampouco o consequente impacto clínico que seria esperado nesse subgrupo de pacientes (CHATURVEDI, 2012). Em recente análise envolvendo a população diagnosticada e tratada no Instituto Nacional de Câncer (INCA) entre os anos de 1999-2010, não foi observada transição epidemiológica similar a dos países de alta renda. Nos pacientes tratados no INCA, o tabagismo e o etilismo permanecem como os principais fatores de risco para o desenvolvimento do CCPO e a presença da infecção pelo HPV16 não impactou na sobrevida global (BUEXM e cols., 2020). Cenário muito semelhante se reproduz em outros países em desenvolvimento, em parte devido ao baixo nível de escolaridade, pobreza e falta de acesso a serviços de saúde pela população mais carente (ERINOSO e cols., 2016).

1.2 Perfil de alterações moleculares do CCP

O processo de transformação de uma célula sadia em célula tumoral é lento e envolve múltiplas etapas. A maioria das anormalidades pré-malignas da mucosa não é clinicamente detectável, porém a displasia microscópica pode estar presente antes da doença clinicamente estabelecida. Tais alterações morfológicas pré-clínicas levaram à criação do conceito do "campo de cancerização", o qual justificaria as altas taxas de recorrência pós-cirúrgicas do CCP, além do desenvolvimento de múltiplos tumores independentes na mesma superfície mucosa (SLAUGHTER e cols., 1953).

Estudos posteriores demonstraram correlação entre algumas modificações genéticas com o grau de severidade das displasias, o que levou ao desenvolvimento de modelos de progressão do CCP. De acordo com esse modelo, a perda da heterozigose dos cromossomos 3p, 9p e 17p se manifesta inicialmente nas displasias, enquanto alterações dos cromossomos 4q, 8p e 11q são tipicamente descritas nos carcinomas em fases mais avançadas (CALIFANO e cols., 1996).

A análise molecular dos tumores da cabeça e pescoço revela marcada heterogeneidade, apesar da origem na mucosa de regiões anatômicas relacionadas do trato aerodigestivo superior (cavidade oral, orofaringe e laringe) e de compartilharem os mesmos fatores etiológicos como o etilismo e o tabagismo, excetuando-se nesse caso o subgrupo do CCPO HPV16 positivo (LEEMANS e cols., 2018).

A análise do perfil genômico do CCP descrita pelo grupo *The Cancer Genome Atlas Network* (TCGA) identificou que a mutação com perda de função do gene *TP53* está presente na quase totalidade dos tumores relacionados ao tabagismo e ao etilismo. Outras alterações que são comuns e frequentes a esse grupo é a inativação do gene regulador do ciclo celular *CDKN2A* e amplificação dos *locus* 3q26/28 e 11q13/22. Foram identificados subgrupos de tumores da cavidade oral com melhores prognósticos clínicos, que são caracterizados pela baixa frequência de alterações no número de cópias, mutações com ganho de função de *HRAS* ou *PIK3CA* associadas à perda de função de *CASP8*, *NOTCH1* e *TP53*. Outro subgrupo presente majoritariamente nos tumores da laringe apresenta perda de função no gene modificador da cromatina *NSD1*, nos genes associados à via de *WNT AJUBA* e *FAT1* (TCGA, 2015) (**Figura 1.4**). Alterações epigenéticas também foram descritas na iniciação, promoção e progressão do CCP, incluindo alterações do padrão de metilação, mutações em genes modificadores de histona e desregulação de miRNAs (LAWRENCE e cols., 2015; LIN & GREGORY, 2015; PERRI e cols., 2017).

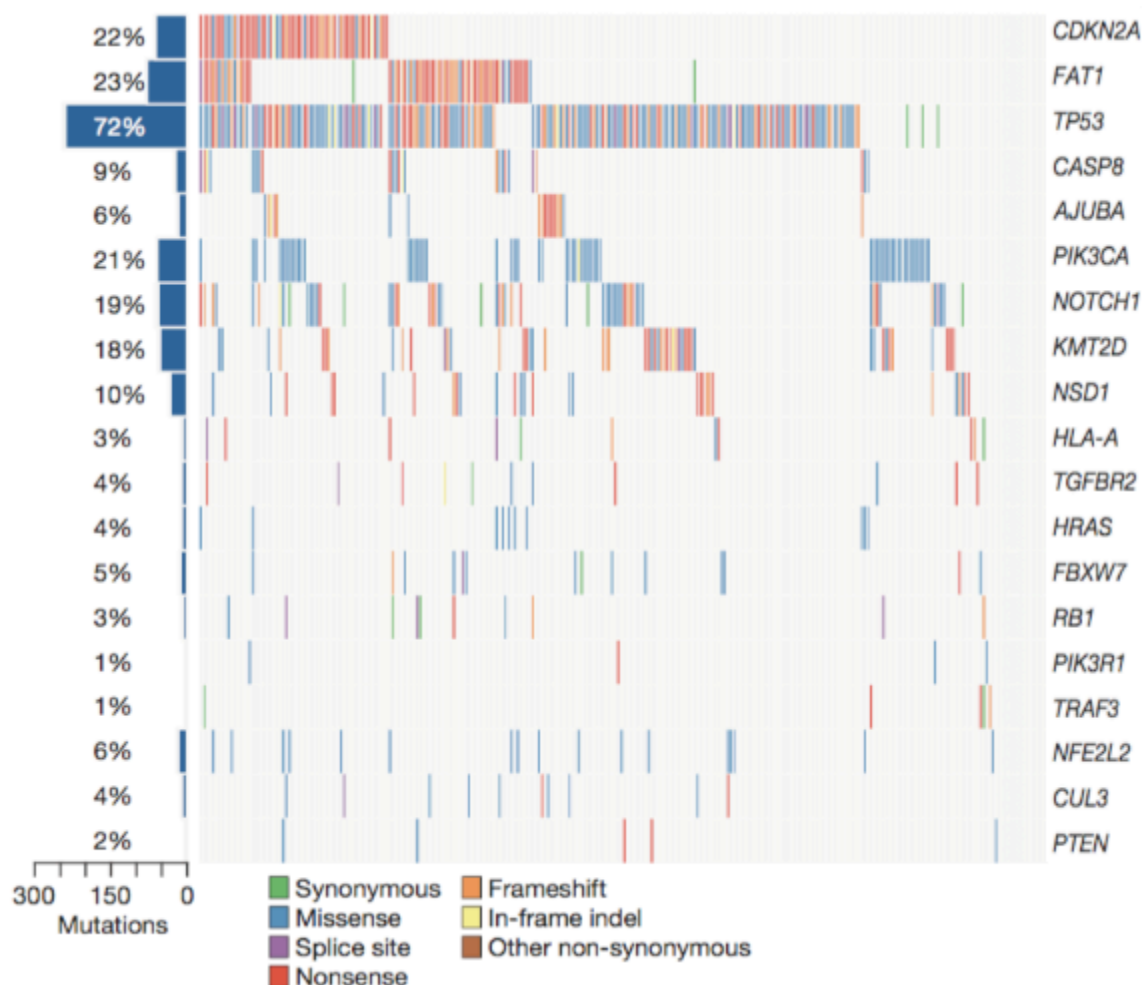


Figura 1.4: Mutações genéticas prevalentes no CCP. Coluna à esquerda demonstra a prevalência de mutações no TCGA e a coluna à direita com seus respectivos genes. Tipos de mutação: Verde - sinônima; Azul - sentido errado; Lilás - mutação em sítio de splice; Vermelho - sem sentido; Laranja - mudança de quadro de leitura; Amarelo - inserção/deleção; Marrom: Outras. Adaptado de TCGA, 2015.

1.3 Estadiamento e o tratamento do CCP

O estadiamento do CCP segue o modelo de *tumour-node-metastasis* (TNM) definido pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e União Internacional de Controle do Câncer (UICC) para cada localização anatômica (laringe, orofaringe, cavidade oral, lábio).

Os métodos de imagem de diagnóstico e as modalidades de tratamento, incluindo as técnicas cirúrgicas, a radioterapia e os regimes de quimioterapia, também apresentam especificidades de acordo com cada sítio anatômico, as quais são detalhadas na versão 1.2020 do *Clinical Practice Guidelines in Oncology*, publicado pelo *National Comprehensive Cancer Network-NCCN* (NCCN Guidelines, 2020).

Destaca-se que de acordo com a última edição TNM de 2017, o CCPO associado à infecção pelo HPV16 terá um estadiamento mais precoce do que aquele definido para os casos não-relacionados ao HPV16 (AMIN e cols., 2017 ; BRIERLEY e cols., 2016) (**Tabelas 1.1 e**

1.2). Essa nova categoria se baseia em dados clínicos e epidemiológicos acumulados que demonstraram que o CCPO relacionado à infecção pelo HPV16 tende a acometer pacientes mais jovens (D'SOUZA e cols., 2010) e apresenta melhor prognóstico e melhores respostas ao tratamento em comparação ao grupo de pacientes com tumores não-relacionados à infecção viral (ANG e cols., 2010 ; GALLOWAY e cols., 2016).

Para qualquer sub localização anatômica, o exame clínico e os exames de imagem são fundamentais para o estadiamento. A Tomografia por Emissão de Pósitrons (FDG PET-CT) pode modificar o estadiamento tumoral e, conseqüentemente, a tomada da decisão terapêutica e deve ser considerada sempre que disponível (FLEMING e cols., 2007). A Tomografia Computadorizada é principalmente indicada na suspeita da invasão óssea, enquanto a Ressonância Magnética é o método de escolha na suspeita de invasão da base do crânio ou de disseminação perineural. Além do estadiamento TNM e da localização anatômica, outros fatores que influenciam a decisão sobre o tratamento são as comorbidades, a idade, possíveis limitações institucionais, as condições sociais e a expectativa e o desejo do paciente (NCCN, 2020).

O envolvimento de uma equipe multidisciplinar é particularmente importante no tratamento do CCP porque importantes funções fisiológicas podem ser afetadas, tais como a mastigação, a deglutição e a fala, além dos impactos psicológicos e na estética facial. De maneira geral, tumores em estadiamentos precoces são tratados com a cirurgia ou radioterapia exclusiva. O tratamento multimodal estará indicado na doença avançada, com o uso da ressecção cirúrgica seguida da quimiorradioterapia adjuvante ou, ainda, a quimiorradioterapia exclusiva para aqueles que não possuem condições cirúrgicas ou que recusem a cirurgia (COOPER e cols., 2012 ; BACHAUD e cols., 1996).

Cerca de 50% dos pacientes terão recorrência tumoral, seja através da recidiva local ou do surgimento de metástases à distância. Pacientes com CCP HPV negativo possuem alto risco de desenvolvimento de segundo tumor primário na própria região da cabeça e pescoço, pulmão ou em outras localizações e, geralmente, são tumores de mau prognóstico (GAN e cols., 2013).

1.3.1 Câncer da orofaringe

Anatomicamente, a orofaringe inclui a base da língua, a tonsila, o palato mole e a parede posterior da faringe. É uma região rica em drenagem linfática e o percentual de paciente com acometimento linfonodal ao diagnóstico varia entre 15% a 75%, dependendo da localização específica do tumor (POSNER e cols., 2011).

Para o câncer de orofaringe, recomenda-se rotineiramente a realização do exame físico e a biópsia sob anestesia geral, exceto para aqueles com alto risco para anestesia geral ou quando o tratamento com a quimiorradioterapia já estiver definido, porque nesse caso o tratamento planejado ocorrerá independente da avaliação cirúrgica. A pesquisa do HPV16 através da imunohistoquímica para p16 é mandatória e deve ser feita na avaliação inicial do paciente (NCCN Guidelines, 2020).

A versão mais recente da classificação TNM para o CCPO HPV negativo prevê a classificação patológica do envolvimento regional linfonodal, uma vez que a extensão tumoral extranodal é de difícil diagnóstico pelos métodos de imagem utilizados rotineiramente (PRABHU e cols., 2014). O linfonodo com o extravasamento extracapsular elevará o estadiamento para N3, independente do seu tamanho ou localização (AMIN e cols., 2017) (**Tabela 1.1**). São classificados tumores avançados aqueles T4b, qualquer N; doença nodal irrissecável, incluindo o extravasamento nodal; ausência de condições clínicas para cirurgia; ou a presença de metástase à distância (NCCN Guidelines, 2020).

O estadiamento do CCPO HPV positivo é dividido entre o clínico e o patológico. A classificação clínica foi desenvolvida com dados de grandes centros de tratamento oncológico da Europa e dos Estados Unidos. Não se observou diferença de sobrevida global entre pacientes portadores de tumores T4a e T4b, bem como, entre os estadiamentos nodais N1, N2a, ou N2b da classificação TNM anterior (O'SULLIVAN e cols., 2016). Dessa forma, concluiu-se que esses pacientes deveriam ser agrupados em uma só categoria (**Tabela 1.2**).

Tabela 1.1 Estadiamento TNM 2017 - CCPO HPV negativo.

Grupos de Estadiamento Prognóstico			
Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio I	T1	N0	M0
Estágio II	T2	N0	M0
Estágio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estágio IVa	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estágio IVb	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estágio IVc	Qualquer T	Qualquer N	M1

TNM: *tumor-node-metastasis*; CCPO: câncer de cabeça e pescoço da orofaringe; HPV: *human papillomavirus*. Fonte: Adaptado de AMIN e cols., 2017.

A classificação patológica do CCPO HPV positivo também sofreu modificação. Em grande estudo multicêntrico, não se observou associação entre a sobrevida global e a classificação nodal presente na versão anterior da *AJCC Cancer Staging Manual* (EDGE e cols., 2010 ; HAUGHEY e cols., 2016). No entanto, pacientes com 4 ou menos linfonodos metastáticos confirmados por estudo histopatológico tiveram sobrevida global em 5 anos superior aqueles com 5 ou mais linfonodos. Esses resultados basearam a nova classificação de estadiamento nodal histopatológico (AMIN e cols., 2017) para os pacientes HPV positivos em que N1 representa de 1 a 4 linfonodos acometidos e N2 5 ou mais linfonodos (**Tabela 1.2**). Os dados de extravasamento nodal não se aplicam até o momento nos tumores HPV positivos.

Tabela 1.2 Estadiamento TNM 2017 - CCPO HPV positivo.

Grupos de Estadiamento Prognóstico			
Estadiamento clínico			
Estágio I	T0, T1, T2	N0, N1	M0
Estágio II	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Estágio III	T0, T1, T2, T3	N3	M0
	T4	N0, N1, N2, N3	M0
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
Estadiamento patológico			
Estágio I	T0, T1, T2	N0, N1	M0
Estágio II	T0, T1, T2	N2	M0
	T3, T4	N0, N1	M0
Estágio III	T3, T4	N2	M0
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

TNM: *tumor-node-metastasis*; CCPO: câncer de cabeça e pescoço da orofaringe; HPV: *human papillomavirus*. Fonte: Adaptado de AMIN e cols., 2017.

1.3.1.1 Perspectivas no tratamento do câncer da orofaringe

Atualmente, é consenso que os pacientes portadores de tumor de orofaringe devem ser separados em dois grupos distintos (HPV positivo vs. negativo) nos ensaios clínicos para os quais os mesmos sejam elegíveis (GILLISON, 2016).

Tratamentos menos intensos para os pacientes portadores de CCPO HPV positivo têm sido propostos, porém os dados disponíveis até o momento foram coletados de estudos retrospectivos, com curto período de seguimento e sujeitos a variações de metodologia para a detecção da infecção pelo HPV (O'SULLIVAN e cols., 2013 ; PSYRRI e cols., 2014). Existem estudos em andamento com o objetivo de avaliar propostas de tratamentos menos intensos e, conseqüentemente, menos tóxicos. As principais estratégias de investigação envolvem o uso de menores doses de radioterapia, a radioterapia isolada vs. quimio-radioterapia, a abordagem cirúrgica menos invasiva com o emprego da cirurgia robótica transoral e o uso da imunoterapia e de drogas alvo como o cetuximab (PSYRRI e cols., 2014 ; MEHANNA, 2017).

1.3.2 Câncer da cavidade oral

Os tumores da cavidade oral incluem aqueles originados na mucosa oral, gengiva, trigono retromolar, assoalho da boca, palato duro e os terços anteriores da língua.

Além da rotina de estadiamento do CCP, estudos dedicados para avaliação da mandíbula e da arcada dentária devem ser realizados para o estadiamento e planejamento terapêutico do tumor da cavidade oral.

Em relação ao tratamento cirúrgico, existe controvérsia sobre a indicação de linfadenectomia em pacientes com estadiamento clínico N0. A vigilância ativa reduz a morbidade cirúrgica associada com a cirurgia (VAN DEN BREKEL e cols., 1999), porém um estudo clínico randomizado com 496 pacientes com estadiamento clínico N0 demonstrou que a linfadenectomia profilática resultou em maior sobrevida global e maior tempo de sobrevida livre de doença em comparação ao grupo que recebeu o tratamento cirúrgico somente após a recidiva nodal (D'CRUZ e cols., 2015).

1.3.3 Câncer de laringe

A laringe é dividida em três regiões: a supraglote, a glote e a subglote. A glote possui drenagem linfática pobre e tumores precoces dessa região raramente se disseminam. Como a rouquidão é um sintoma precoce, muitos pacientes com tumores glóticos são diagnosticados em estadiamentos iniciais. Portanto, a taxa de cura nessa localização é de até 80-90%. Por outro lado, mais de 50% dos pacientes com tumores primários supraglóticos apresentam doença nodal regional ao diagnóstico. Devido à rica drenagem linfática que cruza a linha média, o acometimento nodal contralateral não é incomum, mesmo em estadiamentos precoces. Por esse motivo, com frequência tumores supraglóticos são localmente avançados ao diagnóstico. Os diferentes perfis prognósticos levam à separação dos tumores glóticos e supraglóticos em diferentes grupos de tratamento. O câncer subglótico é uma entidade muito rara e seu tratamento pouco discutido (NCCN, 2020).

Os tumores precoces da laringe podem ser tratados de forma eficaz através de procedimentos minimamente invasivos como a técnica de endoscopia com laser ou a radioterapia (RODEL e cols., 2009 ; ZOUHAIR e cols., 2004). Em uma meta-análise que incluiu 11 estudos com objetivo de comparar a cirurgia endoscópica com laser e a radioterapia, a sobrevida global e a taxa de preservação da laringe foram superiores no grupo cirúrgico (MO e cols., 2017). Os demais aspectos do tratamento seguem o proposto de forma geral para o CCP.

1.4 Desnutrição, Caquexia e CCP

A disfagia e a desnutrição são altamente prevalentes em pacientes com CCP avançado tanto ao diagnóstico ou como seqüela do tratamento, contribuindo para a perda ponderal, diminuição da qualidade de vida, aumento da necessidade de internação hospitalar e para o desenvolvimento do quadro potencialmente irreversível de caquexia (VAN BOKHORST-DE VAN DER SCHUER e cols., 1999 ; COUCH e cols., 2007 ; LANGIUS e cols., 2013).

Atualmente, a definição mais aceita da caquexia é que esta seja um desequilíbrio metabólico sistêmico com predomínio do catabolismo e da inflamação, acarretando alto gasto energético, perda ponderal não-intencional e depleção do tecido muscular com ou sem perda de tecido adiposo. Ao contrário da anorexia e da desnutrição, a caquexia não é totalmente reversível com a oferta de nutrientes e ocorre com a perda não intencional de 5% do peso corporal nos últimos 6 meses, ou ainda pela perda maior que 2% associada à perda funcional (FEARON e cols., 2011). A depleção do tecido muscular na caquexia está relacionada a maior toxicidade à quimioterapia, maiores taxas de complicações cirúrgicas e aumento da mortalidade pelo câncer de maneira geral (KAZEMI-BAJESTANI e cols., 2016).

O diagnóstico da caquexia não pode se restringir à perda ponderal ou principalmente ao índice de massa corporal (IMC). Devido a alta prevalência de obesidade na população em geral, alcançando até 50% em alguns países (World Health Organization, 2016), mesmo perdas ponderais de elevada magnitude podem ocorrer sem que se alcance a classificação de baixo IMC (MARTIN e cols., 2015). Em outros casos, como o câncer de mama por exemplo, pode haver perda de massa muscular mas com ganho de peso corporal secundário ao acúmulo de gordura, caracterizando o quadro de obesidade sarcopênica (DEMARK-WAHNEFRIED e cols., 2013). Outros métodos para a determinação da sarcopenia são utilizados, especialmente a tomografia computadorizada (MARTIN e cols., 2013).

Frequentemente, a caquexia é um quadro irreversível associado com o diagnóstico do câncer avançado. Contudo, existem variações individuais de prevalência e gravidade dentro dos grupos de pacientes classificados pelo mesmo diagnóstico histopatológico e estadiamento. Alguns pacientes com doença avançada podem não apresentar perda ponderal e depleção muscular (BARACOS e cols., 2015 ; PRADO e cols., 2013). Além disso, a caquexia pode estar presente em tumores potencialmente curáveis e pode ser reversível com a instituição do tratamento para a doença neoplásica de base (ARENDS e cols., 2017).

O CCP se encontra entre os tumores mais frequentemente associados à caquexia (**Figura 1.5**). Tal associação pode ser explicada pelo frequente diagnóstico em estágios tardios, pelo efeito direto na ingestão de nutrientes e por características tumorais específicas (BARACOS e cols., 2018). Foi demonstrada prevalência de caquexia de 20,2% a 32,2% na fase pré-tratamento. A toxicidade e os efeitos colaterais do tratamento com a quimiorradioterapia contribuem para o desenvolvimento da caquexia ao longo do tempo de acompanhamento desses pacientes (COUCH e cols., 2015).

Portanto, é de extrema importância o seguimento e avaliação dos pacientes ao longo de todo o curso do tratamento, uma vez que pacientes com câncer podem demonstrar respostas anabólicas após a intervenção nutricional precoce e a correção das deficiências nutricionais (van DIJK e cols., 2015).

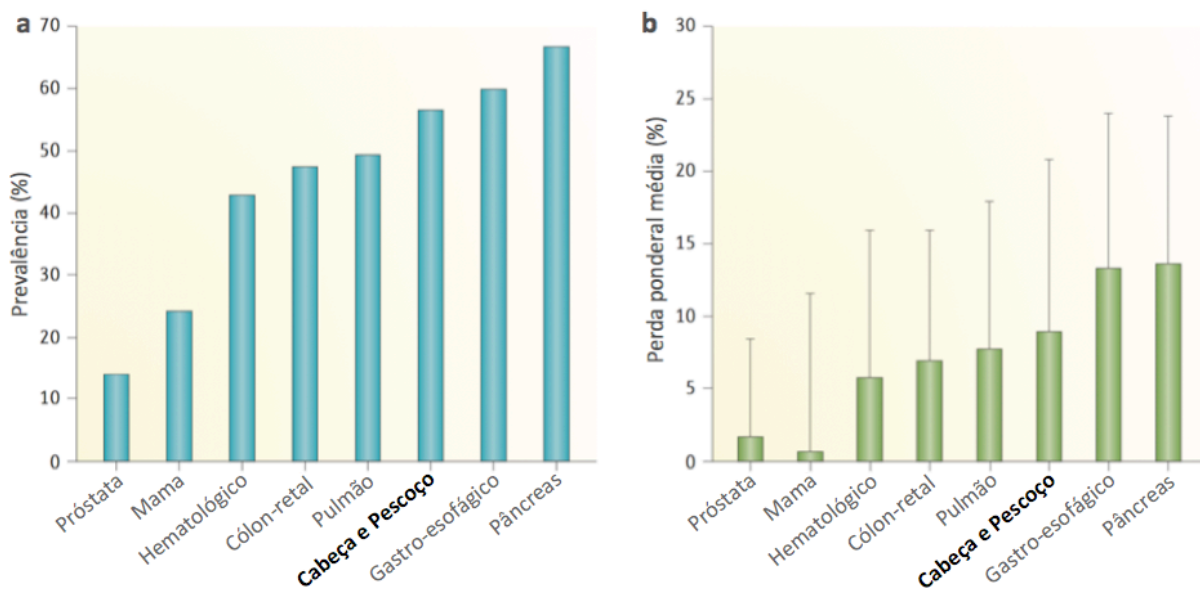


Figura 1.5 - (a) Prevalência da caquexia por localização do câncer e (b) percentual médio de perda de peso e sua variação (barras de erro) por tipos de câncer. Adaptado de BARACOS e cols., 2018.

1.4.1 Suporte nutricional no paciente com CCP

O status nutricional é um fator prognóstico do paciente com CCP (VAN BOKHORST-DE VAN DER SCHUER e cols., 1999) e diversos fatores contribuem para a desnutrição nessa população. De maneira geral, esses pacientes possuem hábitos pouco saudáveis de alimentação, são tabagistas pesados e consomem bebida alcoólica em grande quantidade (GILLISON, 2007). Adicionalmente, a localização anatômica pode afetar a capacidade de mastigação e deglutição, com repercussão negativa na ingesta calórica. E por fim, as modalidades de tratamento incluindo a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia sistêmica podem influenciar significativamente o estado nutricional. A quimiorradioterapia é largamente utilizada com o intuito de controle

tumoral e preservação anatômica (CHOONG & VOKES, 2008), porém é associada a toxicidades agudas e tardias devido ao seu efeito radiosensibilizante, além de causar quadros de mucosite grave na maioria dos pacientes (LEE e cols., 1998).

Quadros de desnutrição e desidratação graves podem levar a hospitalizações e interrupções temporárias ou definitivas da radioterapia, comprometendo a sua eficácia (CAPUANO e cols., 2008). Os efeitos colaterais que comprometem a deglutição podem se tornar permanentes fazendo com que cerca de 10% dos pacientes se tornem dependentes de nutrição enteral após o término do tratamento (MACHTAY e cols., 2002).

A intervenção nutricional exerce papel chave no cuidado do paciente com câncer e sua utilização precoce pode reverter a perda de peso e aumentar tanto a qualidade de vida como a tolerância ao tratamento (LANGIUS e cols., 2013 ; PRADO e cols., 2013 ; PACCAGNELLA e cols., 2009). (**Figura 1.6**). Para os pacientes com quadro de disfagia associado à perda ponderal e com o trato gastrointestinal distal ao ponto obstrutivo preservado, a intervenção nutricional com o posicionamento do tubo enteral está indicada seja com a sonda nasogástrica (SNG) ou a gastrostomia percutânea (GTT).

Apesar de não haver evidência definitiva sobre a melhor opção de tubo enteral, a gastrostomia é o procedimento de escolha para o acesso enteral de longo prazo devido à melhor tolerabilidade e funcionalidade (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006). Apesar de controverso, a inserção profilática da gastrostomia pode ser realizada em casos selecionados de pacientes considerados de alto risco (significativa perda ponderal pré-tratamento, disfagia grave, comorbidades significativas) e que serão submetidos a tratamentos multimodais, especialmente a quimio-radioterapia (LOCHER e cols., 2011 ; YANG e cols., 2016).

A SNG é um fino tubo que é inserido de forma transnasal até o interior do estômago. Por ser mais anatômico, sua colocação é relativamente simples em pacientes com obstrução parcial do trato aerodigestivo e pode ser realizada por enfermeiros treinados sem a necessidade de sedação anestésica.

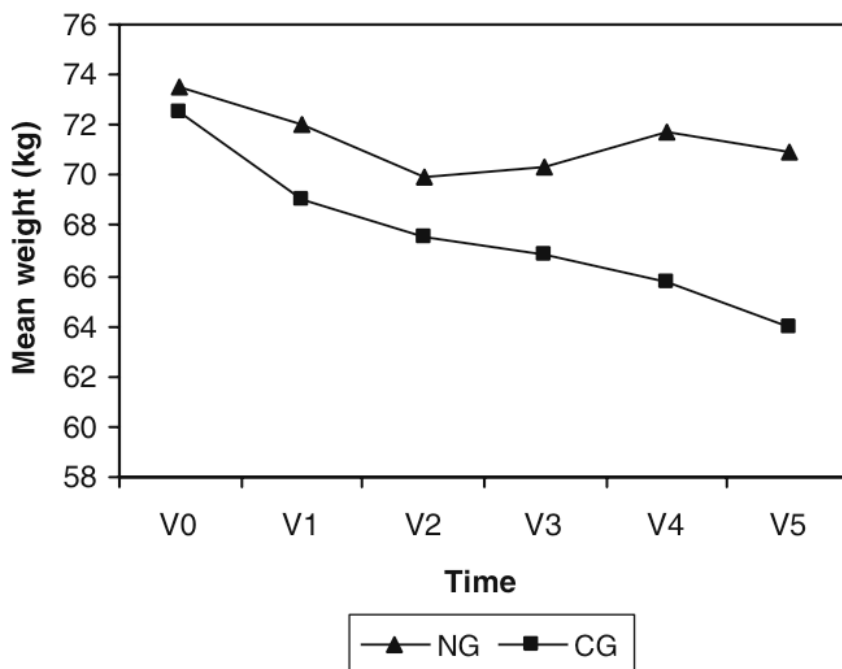


Figura 1.6 - Modificação do peso nos dois grupos de pacientes com CCP durante a quimio-radioterapia e em até seis meses após o tratamento ($p < 0.05$). V0: pré-tratamento, V1: quarta semana, V2: final do tratamento, V3: 1 mês após o término, V4: 3 meses após, V5: 6 meses após a última etapa do tratamento com quimio-radioterapia. NG: intervenção nutricional; CG: grupo controle. Extraído de PACCAGNELLA e cols., 2009.

1.5 Gastrostomia radiológica percutânea

A GTT consiste na criação de um trajeto artificial entre a luz gástrica e a superfície abdominal. Esse procedimento visa a oferecer acesso alimentar prolongado para pacientes com trato gastrointestinal íntegro e funcional, porém com impossibilidade ou dificuldade de deglutição. As indicações para realização de GTT em um hospital oncológico incluem principalmente neoplasias de cabeça e pescoço, do sistema nervoso central e do esôfago (SHASTRI e cols., 2008). No HC I / INCA, mais de 90% das GTTs são realizadas em pacientes com CCP.

A gastrostomia radiológica percutânea (GRP) é uma forma segura e eficaz de nutrição enteral a longo prazo em pacientes com tumores de cabeça e pescoço (CANTWELL e cols., 2008 ; de BAERE e cols., 1999), seja para o tratamento dos pacientes com disfagia grave e profilaticamente naqueles com algum grau de disfagia em que se preveja alto risco de evolução para disfagia grave durante o curso da quimiorradioterapia (LOCHER e cols., 2011 ; YANG e cols., 2016).

Atualmente no INCA, os pacientes que necessitam de GTT são encaminhados para a Divisão de Endoscopia Digestiva - HC 1 ou para o setor de Radiologia Intervencionista - HC 1, de acordo com as condições clínicas, sociais e da disponibilidade de cada serviço. Apesar da

gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) ser considerada como a primeira opção em muitos centros, a escolha se baseia na experiência institucional e disponibilidade de cada método, uma vez que não existem dados conclusivos de superioridade em relação à segurança, complicações precoces e tardias e sucesso técnico nos pacientes com CCP (STRIJBOS e cols., 2019). Muitos dados disponíveis sobre o tema são provenientes de estudos retrospectivos, com pequena amostra ou com fatores de confundimentos relevantes. O viés de seleção é frequente e muitos pacientes são indicados para GRP devido à falha prévia da GEP, impossibilidade de sedação pela gravidade da doença e do comprometimento das vias aéreas superiores ou ainda o estado terminal (WOLLMAN e cols., 1995 ; WOLLMAN & D'AGOSTINO, 1997 ; COSENTINI e cols., 1998 ; NEEFF e cols., 2003 ; SILAS e cols., 2005 ; EZE e cols., 2007). Problemas relacionados à sonda são mais frequentes com a GRP, incluindo deslocamentos e obstruções. Os deslocamentos podem cursar com intercorrências graves como a peritonite, havendo relatos de óbitos. A gastropexia é rotineiramente utilizada para evitar essa complicação, mas está associada com maior frequência de dor no período pós-operatório. A utilização de sondas balonadas em detrimento de sondas com mecanismos de retenção em pigtail podem estar associadas a menores taxas de complicações, apesar de também não haver consenso sobre os resultados (LOWE e cols., 2012 ; BUSCH e cols., 2016).

Contudo, a GRP e a GEP são superiores à técnica cirúrgica porque são menos invasivas, apresentam menores taxas de complicações e menor custo total (COSENTINI e cols., 1998 ; WOLLMAN e D'AGOSTINO, 1997). A gastrostomia cirúrgica através de minilaparotomia usualmente requer anestesia geral (BANKHEAD e cols., 2005) e, atualmente no INCA, a sua indicação é reservada para os pacientes que não sejam candidatos aos procedimentos endoscópico e radiológico.

A GEP ocorre após o exame endoscópico e insuflação gástrica. É realizada a punção percutânea do estômago com agulha sob visualização endoscópica e um fio guia é introduzido no estômago. Utilizando alça de polipectomia, o fio guia é puxado e exteriorizado pela boca junto com o endoscópio. Na extremidade do fio guia que sai pela boca, a sonda de gastrostomia é conectada. O fio guia que sai pela parede abdominal para o exterior é puxado trazendo consigo todo o conjunto (fio guia e sonda) através da boca, esôfago e estômago. A sonda é fixada através dos retentores interno e externo. A revisão endoscópica pode ser realizada para checar o posicionamento da sonda e a possível ocorrência de complicações (GAUDERER e cols., 1980). A presença de trismus e de tumores volumosos na cavidade oral ou orofaringe podem dificultar ou mesmo impossibilitar a realização da GEP da forma clássica. A endoscopia transnasal pode ser útil em alguns casos em que ainda exista passagem no trato digestivo superior (NEVAH e

cols., 2014 ; LEE e cols., 2014). Durante a GEP, a passagem da sonda pela cavidade oral e orofaringe carrega a microbiota desta região para o óstio da GTT e seria responsável pelas maiores taxas de infecção da técnica de GEP (LIPP e cols., 2013). A passagem da sonda pelo tumor também é relacionada com descrições raras de implantes metastáticos no óstio da GTT (VINCENZI e cols., 2018).

A GRP é iniciada com a insuflação do estômago com ar ambiente, comumente obtida através do cateterismo gástrico prévio (DE BAERE e cols.,1999), que pode ocorrer através da passagem de um fino cateter orogástrico ou nasogástrico ou, alternativamente, pela punção transparietal da luz gástrica guiada por ultrassonografia ou tomografia. Após a insuflação do estômago, o contraste entre o ar presente no estômago com as demais estruturas sólidas adjacentes, possibilita a delimitação da luz gástrica sob visualização radioscópica. É realizada, então, a gastropexia (fixação da parede gástrica na parede abdominal anterior) em dois ou três pontos. Em seguida, o estômago novamente é puncionado através da parede abdominal sob visualização radioscópica e um fio guia é posicionado no seu interior. O trajeto percutâneo para o estômago é progressivamente dilatado até que se atinja o tamanho da passagem da sonda de gastrostomia, que pode variar em tamanho e modelo de acordo com o kit empregado. Sob visualização radioscópica, o cateter de gastrostomia é inserido no estômago através da parede abdominal anterior utilizando uma bainha descascável. A fixação do cateter ocorre por mecanismo de balão ou *pigtail*. Essa técnica passou a ser utilizada no INCA a partir do ano de 2015, inicialmente em pacientes internados e que apresentavam falha ao método endoscópico.

A GRP evita a passagem transoral da sonda e, embora mais difícil tecnicamente, resulta em menores taxas de infecção do estoma e, no caso de pacientes portadores de CCP, também reduz o risco de implante metastático no local de punção (MAETANI e cols., 2003 ; FOSTER e cols., 2007 ; HIKI e cols., 2008). Apesar destas considerações, alguns resultados são controversos e não há consenso estabelecido sobre o tema (KOIDE e cols., 2010 ; VAN DICK e cols., 2011).

Embora a GTT seja um método seguro, complicações relacionadas ao procedimento podem ocorrer, principalmente em pacientes oncológicos. Nos pacientes com CCP, as complicações são descritas em até 40% dos casos (WALTON, 1999 ; RUSTON e cols., 2006).

A internação para realização da GTT resulta em custos e ocupação de leitos de internação. Estudos publicados demonstraram a segurança e a viabilidade da realização ambulatorial tanto da GEP (MELLO e cols., 2009 ; WILHELM e cols., 2010), como também da GRP em pacientes com CCP (CANTWELL e cols., 2008 ; ODEDRA e cols., 2016), contudo esses estudos que avaliaram a GRP ambulatorial foram de natureza retrospectiva, utilizaram

diferentes técnicas e incluíram pacientes com doença menos avançada que o perfil habitualmente presente no INCA.

São necessários estudos prospectivos de segurança da GRP realizada de forma ambulatorial, especificamente em pacientes com CCP com o perfil clínico, sócio-econômico e demográfico do INCA, após falha ou como alternativa ao uso da GEP para que essa opção de tratamento possa ser implementada como rotina institucional no INCA e em outros hospitais do sistema público de saúde do Brasil.

2. OBJETIVOS

2.1 Primário

- Avaliar a segurança e taxa de sucesso técnico da gastrostomia radiológica percutânea (GRP) em caráter ambulatorial, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

2.2 Secundários

- Determinar a frequência de complicações da técnica de gastrostomia radiológica percutânea.
- Analisar os fatores clínicos e demográficos associados às complicações do procedimento.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA (CAAE 59428716.2.0000.5274, Parecer 1.848.601, 04/12/2016). O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi assinado pelos pacientes e pelo pesquisador principal.

Entre março de 2017 e setembro de 2018, foi conduzido estudo observacional com coleta prospectiva de dados, grupo único, com 39 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço (CCP) com disfagia grave e que foram submetidos ao procedimento de gastrostomia radiológica percutânea de maneira ambulatorial. Os pacientes foram seguidos por até 6 meses para verificação de intercorrências imediatas, precoces e tardias. Um indivíduo foi excluído da análise por perda precoce do seguimento.

3.1.1 População do estudo

Foram incluídos pacientes adultos com quadro de disfagia e com diagnóstico de CCP nas seguintes topografias: Língua (C01.0 - C02.9), Cavidade Oral (C03.0-C03.9, C04.0-C04.9, C05.0-C06.9), Orofaringe (C09.0 - C10.9), Laringe (C32.0 - C32.9), Faringe não especificada (C14.0) e Seio maxilar (C31.0).

3.1.2 Critérios de inclusão

Os pacientes preencheram as condições que se seguem:

- Pacientes portadores de CCP com confirmação histopatológica;
- Presença de disfagia;
- Condições clínicas favoráveis (risco cirúrgico ASA I a III, Karnofsky Performance Status maior ou igual a 70);
- Aceitação e compreensão das orientações e cuidados pós-procedimento;
- Suporte social e familiar adequado (acompanhante familiar ou responsável na residência em tempo integral, habitação dispondo de água / luz / esgoto, condições de cuidados de higiene satisfatórias);
- Facilidade de pronto acesso (locomoção e transporte) ao hospital, em caso de necessidade, por automóvel privado ou táxi.

3.1.3 Critérios de exclusão

Não foram elegíveis para o estudo pacientes que apresentavam as seguintes condições:

- Residentes em outros municípios cuja distância resultasse em tempo médio de deslocamento para o hospital maior que duas horas;
- Coagulopatias;
- Recusa de entrada no protocolo.
- Cirurgias gástricas prévias.
- Hérnias de hiato volumosas.
- Ascite de qualquer etiologia.
- Carcinomatose peritoneal confirmada ou suspeita.

3.1.4 Coleta de dados

Os dados sociodemográficos e clínicos foram coletados a partir do prontuário médico e através da anamnese e exame físico realizados antes do procedimento.

3.1.4.1 Variáveis sócio-demográficas

- Idade: Data de nascimento completa e a idade em anos no momento da gastrostomia. Na análise estatística foi estudada como variável contínua e dicotômica (grupos etários \geq e $<$ de 65 anos).
- Sexo: Informação contida em prontuário hospitalar (masculino x feminino).
- Raça/Cor/Etnia: Informação contida em prontuário hospitalar.
- Grau de Instrução: Escolaridade do paciente na abertura da matrícula (analfabeto; 1o grau incompleto; 1o grau; 2o grau, superior e sem informação).

3.1.4.2 Variáveis clínicas

- *Performance Status* do paciente (pela escala Karnofsky Performance Status-KPS): A condição clínica do paciente foi avaliada no dia do procedimento através de exame clínico.
- Classificação de risco cirúrgico (ASA): A condição anestesiológica do paciente foi avaliada no dia do procedimento através de exame clínico e dos dados do prontuário.

- Data do diagnóstico: Foi considerada a data do exame realizado para obtenção de material para confirmação histopatológica.
- Comorbidades: Foi verificada a presença de comorbidades descritas no prontuário (HAS, DM e cardiopatias).
- Estadiamento clínico (TNM): Esta variável se refere à avaliação da extensão da neoplasia maligna ao diagnóstico, conforme a Classificação de Tumores Malignos da União Internacional Contra o Câncer. Dados coletados do prontuário hospitalar.
- Topografia do tumor: Foi utilizada a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O) que permite a codificação da topografia e da morfologia do tumor. O código topográfico indica a localização de origem de um tumor. O código morfológico registra o tipo de tumor e seu comportamento. Obtido conforme laudo histopatológico contido no prontuário eletrônico ou físico.
- Tipo Histológico: Obtido conforme laudo histopatológico contido no prontuário eletrônico ou físico.
- Estadiamento histopatológico (TNM): Esta variável se refere à avaliação da extensão da neoplasia maligna conforme avaliação histopatológica (UICC). Foi considerada a topografia do tumor, o grau de invasão local, a histologia e a morfologia.
- Cirurgia: Relato de cirurgia prévia ao procedimento de GRP.
- Radioterapia: Relato de radioterapia prévia ao procedimento de GRP.
- Quimioterapia: Relato de quimioterapia prévia ao procedimento de GRP.

3.2 Intervenção

3.2.1 Infra-estrutura hospitalar

As intervenções foram guiadas por fluoroscopia no aparelho de angiografia Philips Allura Xper FD-20. O aparelho permite a visualização por fluoroscopia em alta resolução, aquisição de imagens com ou sem subtração digital e aquisição volumétrica de imagens com reconstrução tomográfica (*cone beam-CT*) (**Figura 3.1**).



Figura 3.1 - Aparelho angiógrafo Philips Allura Xper FD20. Modelo idêntico ao disponível no HC 1 / INCA.

3.2.2 Materiais utilizados na GRP

Em todos os pacientes foram utilizados os kits de gastrostomia percutânea pela técnica de introdução e GRP da marca Kimberly-Clark/Halyard® (MIC-KEY G-20 Introducer Kit® PPK). Esse modelo é o único comercialmente disponível no Brasil (**Figura 3.2 A**). Foram introduzidas sondas de silicone balonadas com 20 Fr de diâmetro (MIC Gastrostomy Feeding Tube®, Kimberly-Clark/Halyard) (**Figura 3.2 B**). As sondas utilizadas nas trocas, seja por disfunção ou perda, foram do mesmo modelo. Contudo, houve variações de fabricantes ao longo do tempo em virtude dos diferentes processos de licitação para compra. Para os pacientes que não possuíam sonda nasogástrica prévia, o cateterismo e a distensão gástrica foram realizados com cateter angiográfico ponta H1 diâmetro 5 Fr (Torcon NB®, Cook® Medical) (**Figura 3.2 C**) e o fio guia hidrofílico com 0,035" de diâmetro (Cook® Medical) (**Figura 3.2 D**).

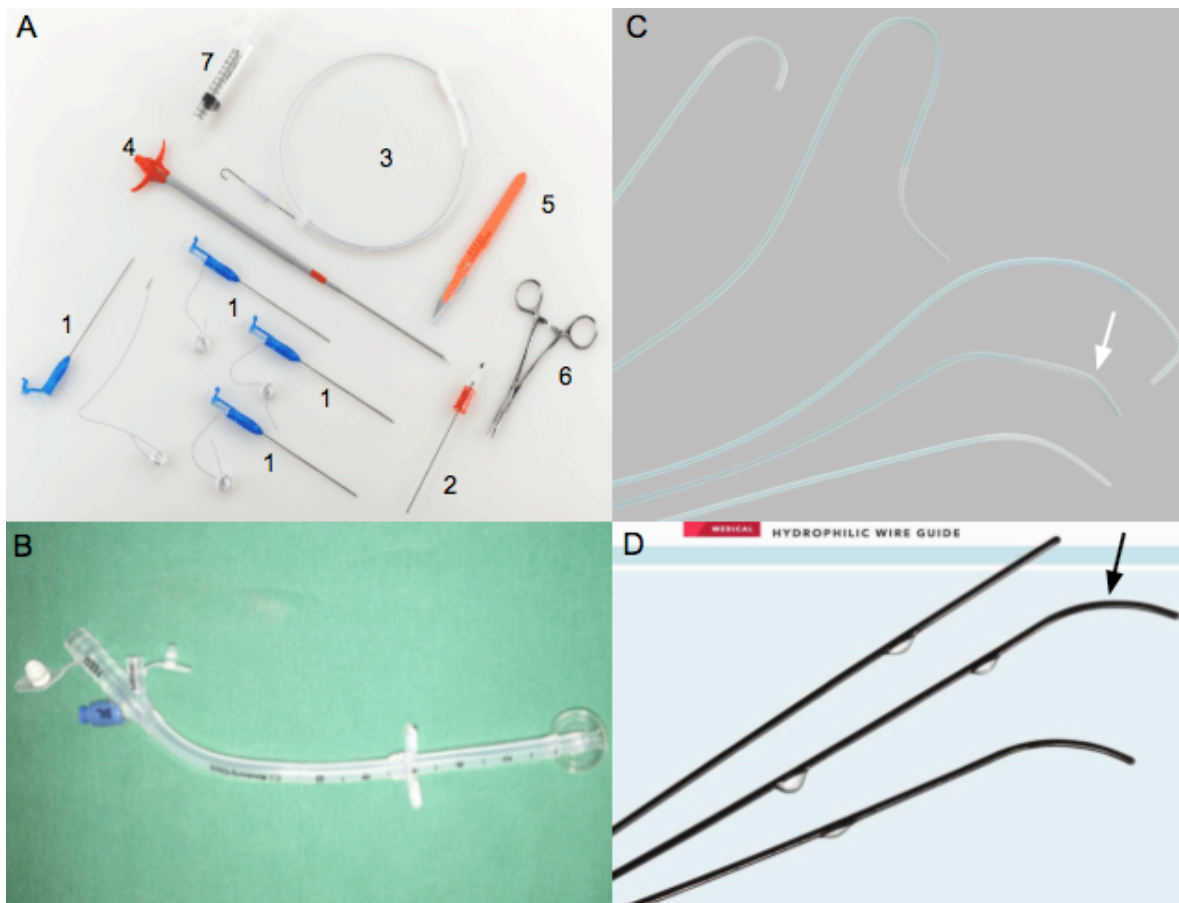


Figura 3.2 - Material utilizado no procedimento de gastrostomia radiológica percutânea (GRP). **A** - Kit de GRP (MIC-KEY G-20 Introducer Kit PPK®, Kimberly-Clark/Halyard). 1: quatro unidades de agulhas para gastropexia; 2: agulha de punção gástrica 18 gauge; 3: fio guia teflonado com diâmetro 0,035"; 4: dilatador com bainha descascável 22 Fr; 5: lâmina de bisturi n11; 6: pinça cirúrgica descartável; 7: seringa de 12ml de volume. **B** - Sonda balonada de 20 Fr (MIC Gastrostomy Feeding Tube®, Kimberly-Clark/Halyard). **C** - Modelos de pontas pré-moldadas de cateteres de arteriografia. Seta branca: o modelo de cateter utilizado para o cateterismo nasogástrico foi a curva H1 com 5 Fr de diâmetro (Torcon NB®, Cook® Medical). **D** - Fio guia com revestimento hidrofílico utilizado para o cateterismo nasogástrico e das obstruções tumorais do trato digestivo superior. Seta: modelo Hi-Wire® com 0,035" de diâmetro e 180 cm de comprimento, ponta curva (Cook® Medical).

3.2.3 Cuidados pré e durante o procedimento

Os pacientes foram orientados a seguir as seguintes recomendações:

- Dieta zero por qualquer via (oral ou pela sonda nasogástrica) pelo período de 6 horas do horário previsto da GRP.
- Suspensão de anticoagulantes, anti-agregantes plaquetários ou outros medicamentos que interferissem no processo de coagulação por 48 horas antes da GRP. Em caso da associação entre os medicamentos anti-agregantes plaquetários aspirina e clopidogrel, ambos deveriam ser suspensos por 5 dias antes da data da GRP.

Ao chegar ao Setor de Radiologia Intervencionista, os pacientes foram acolhidos inicialmente pela Equipe de Enfermagem. Foi puncionado acesso venoso periférico no membro superior com cânula de teflon (Jelco® ou similar) de 18 a 22 gauges. Essa via de acesso foi utilizada para administração intravenosa de solução cristalóide para hidratação e de medicamentos durante a intervenção.

Todos os pacientes receberam monitorização dos sinais vitais durante a GRP com aferição contínua da saturação periférica de O₂ e da frequência cardíaca. A pressão arterial foi avaliada imediatamente antes da intervenção e em intervalos programados a cada 10 minutos no transcorrer do procedimento. Suplementação de oxigênio e antibioticoprofilaxia não foram utilizadas de rotina.

3.2.4 Medicamentos utilizados durante a GRP

Os seguintes medicamentos foram rotineiramente utilizados durante a GRP:

- Diazepam 2mg - intravenoso.
- Morfina 2mg - intravenoso.
- Dipirona 2 gramas - intravenoso.
- Zofran 4 mg - intravenoso.
- Xilocaína 2% 20ml - anestésico local.
- Ropivacaína 0,75% 20ml - anestésico local.
- Meio de contraste iodado Henetix 350mg/ml. Administrado no interior do estômago para guiar a cirurgia guiada por radioscopia.

Pacientes que apresentavam trismus ou desconforto respiratório não receberam as doses propostas de diazepam e de morfina, devido ao risco de complicações respiratórias.

3.2.5 Confeção do trajeto e introdução da sonda de GTT

Os procedimentos de GRP foram realizados no aparelho de angiógrafo do setor de Radiologia Intervencionista do HC 1 (**Figura 3.1**), com técnica asséptica, analgesia venosa e leve sedação. Após a antisepsia da parede abdominal anterior, foi feita anestesia local nos pontos de punção. Ultrassonografia abdominal foi utilizada para determinar os limites do lobo esquerdo do fígado e do cólon transversos. O estômago foi distendido com ar ambiente através de sonda nasogástrica previamente posicionada ou com a passagem transnasal de cateter angiográfico 5 Fr para a luz gástrica, utilizando técnicas intervencionistas. Em um caso em que

houve total impossibilidade de cateterismo, o estômago foi diretamente puncionado sob orientação ultrassonográfica e radioscópica (**Figura 3.3**).

A gastropexia (fixação da parede gástrica à parede abdominal anterior), com material específico para essa finalidade, foi feita em três pontos da parede gástrica, em disposição triangular. O sistema de gastropexia é composto por uma pequena barra metálica ligada, em sua porção média, a um fio de sutura absorvível. A barra metálica e o fio vêm previamente montados em uma agulha oca com um estilete interno para liberação dessa barra após a entrada na luz gástrica. Após a liberação da barra interna, era retirada a agulha e externamente tracionado o fio até que a barra ficasse transversalmente posicionada contra a parede gástrica anterior. Em seguida, uma presilha de pressão era fechada em torno do fio de sutura, junto à pele, para manter a posição do sistema de fixação das paredes. A distribuição triangular dos pontos de gastropexia, mantendo uma distância de cerca de 3cm entre cada vértice, possibilita uma área central de tamanho suficiente para a colocação da sonda de gastrostomia com um retentor externo e um balão interno.

Sob visualização radioscópica, a parede gástrica anterior foi puncionada com agulha 18G. Após a confirmação da posição da agulha na luz gástrica com injeção de pequena quantidade de contraste, o fio guia foi posicionado no interior do estômago. O trajeto percutâneo para o estômago foi progressivamente dilatado com sistema introdutor-dilatador que possui uma bainha externa descascável em seu último estágio, até que se atingisse o tamanho da sonda de gastrostomia 20 Fr. Sob visualização radioscópica, uma sonda balonada de gastrostomia era introduzida através da bainha, após lubrificação com xilocaína gel, até sua entrada na luz gástrica. O balão era insuflado e a sonda era levemente tracionada até que ficasse retida na parede gástrica anterior. Pequena quantidade de contraste foi injetada através do cateter de gastrostomia para confirmar a presença do mesmo dentro do estômago. Em todos os pacientes foi utilizada a sonda de gastrostomia tipo G-Tube 20 Fr.

É possível que o procedimento seja feito por um único médico auxiliado por um profissional técnico de enfermagem, mas devido ao perfil de ensino e de capacitação profissional do INCA, todos os procedimentos foram realizados por um staff com tempo mínimo de 5 anos de experiência e por um residente do Setor de Radiologia Intervencionista do HC-1.

Imediatamente após o procedimento, os pacientes permaneceram em observação no leito de repouso no setor de Radiologia Intervencionista durante 2 a 3 horas. Após esse período, todos os pacientes foram liberados do hospital com orientações em relação ao cuidado e utilização do cateter.

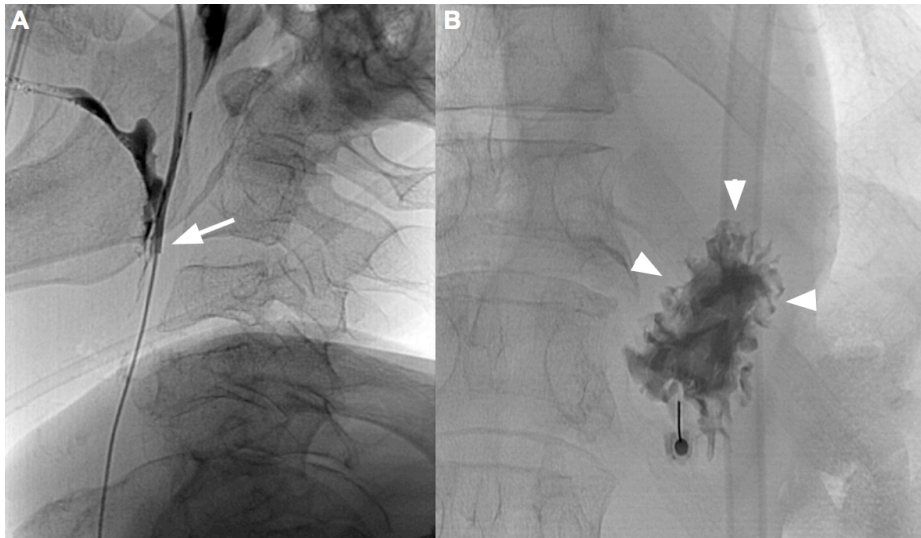


Figura 3.3 - Paciente portador de volumoso tumor de orofaringe com extensão à hipofaringe. (A) Radioscopia da face e do pescoço em perfil. Obstrução total da passagem pelo trato digestivo superior no ponto destacado pela seta branca; (B) Radioscopia do abdome. Punção percutânea do estômago não distendido guiada por ultrassonografia. As cabeças de setas demonstram o pregueamento mucoso gástrico típico preenchido pelo meio de contraste iodado.

Após a distensão gástrica, as principais etapas da GRP estão ilustradas nas figuras de **3.4 - 3.8**.

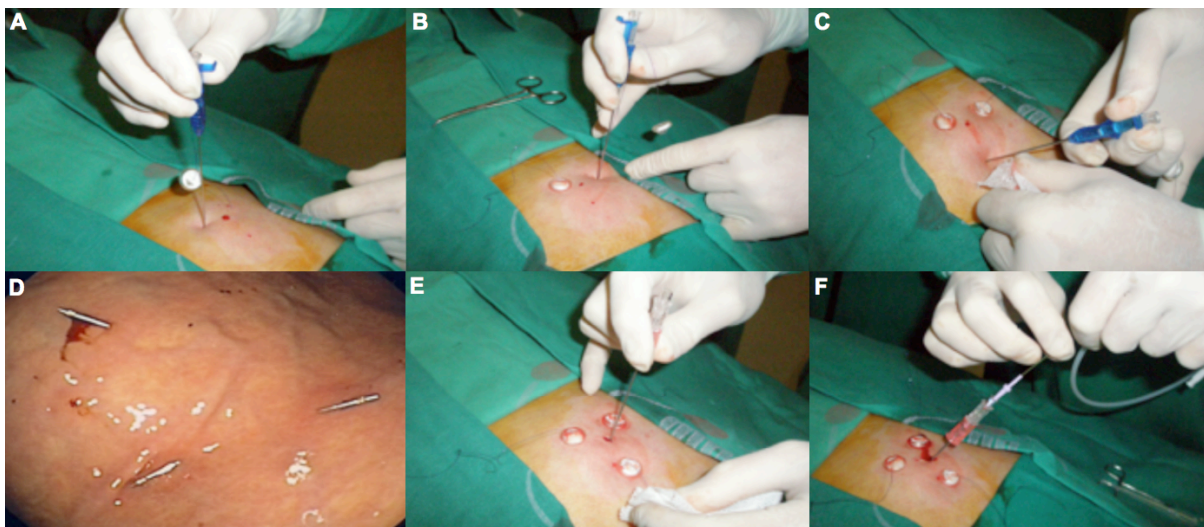


Figura 3.4 - Realização da gastropexia e posicionamento do fio guia no interior do estômago. A, B e C: Punção da parede gástrica anterior em disposição triangular; D: Controle endoscópico demonstrando as três âncoras de fixação (gastropexia); E: Punção do estômago com agulha 18G; e F: Passagem percutânea do fio guia para a luz gástrica. (Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Gustavo Mello - Divisão de Endoscopia Digestiva - HC 1 / INCA).

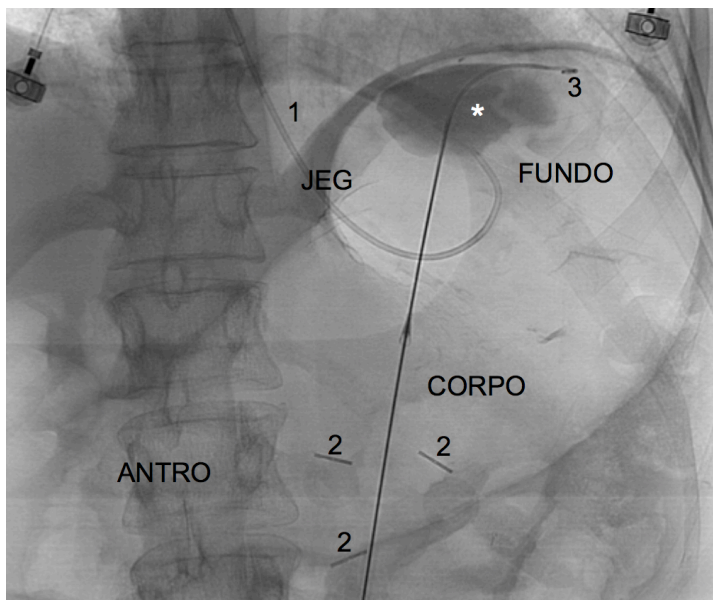


Figura 3.5 - Controle do procedimento por fluoroscopia. Estômago distendido por ar com suas regiões anatômicas destacadas (JEG: junção esôfago-gástrica). 1: Cateter angiográfico com 5F de diâmetro utilizado para a insuflação gástrica; 2: Os três pontos de gastropexia são identificados; 3: Fio guia com extremidade no fundo gástrico; *: pequena quantidade de contraste iodado no fundo gástrico.

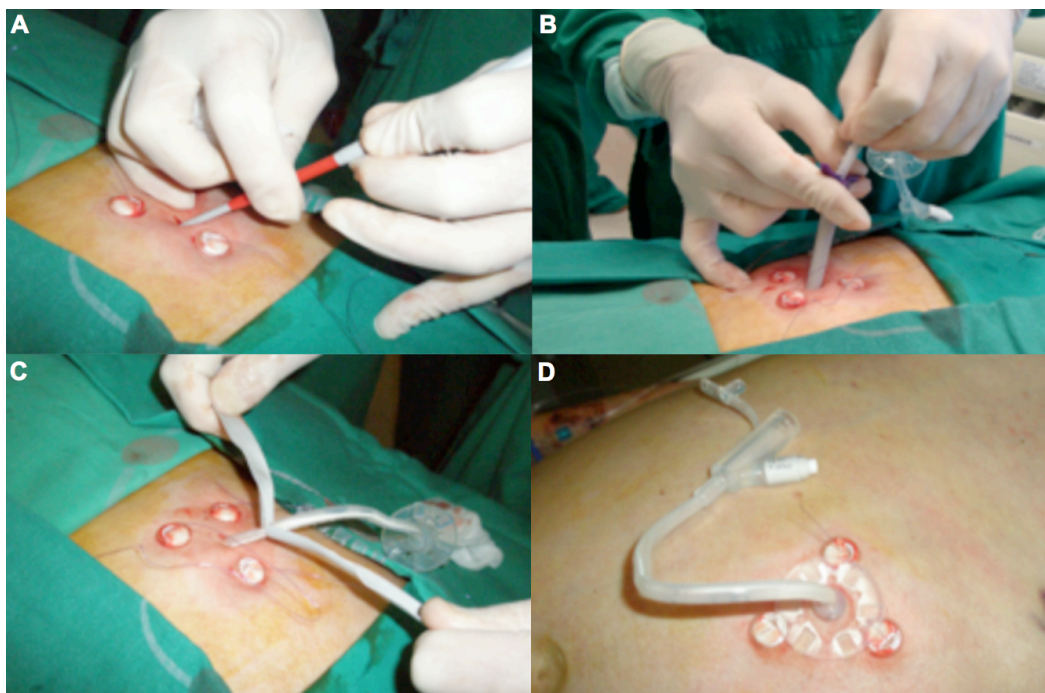


Figura 3.6 - Passagem do dilatador e da sonda de GTT. A: O dilatador com a bainha introdutora são passados para o interior do estômago sobre o fio guia; B: A sonda é inserida no estômago pela bainha introdutora; C: A bainha é removida ("descascada"); D: Aspecto final externo da sonda de GTT 20F.

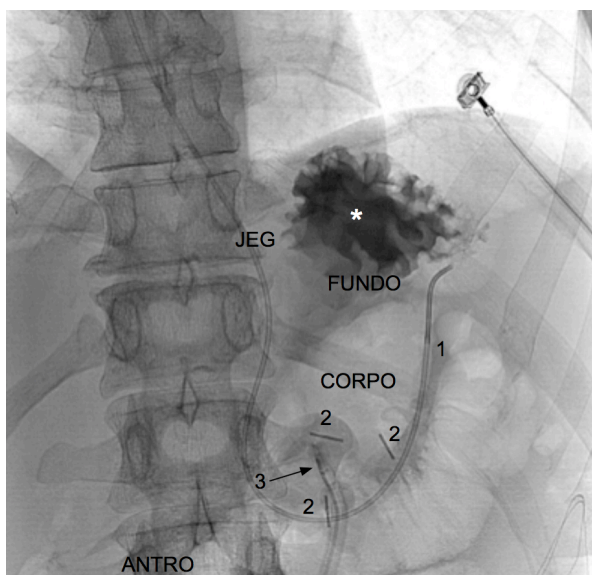


Figura 3.7 - Controle final do procedimento por fluoroscopia. Estômago parcialmente esvaziado com suas regiões anatômicas destacadas (JEG: junção esôfago-gástrica). 1: Cateter angiográfico com 5F de diâmetro utilizado para a insuflação gástrica; 2: Os três pontos de gastropexia são identificados; 3: Sonda balonada de gastrostomia no interior do estômago. *: pequena quantidade de contraste iodado no fundo gástrico.

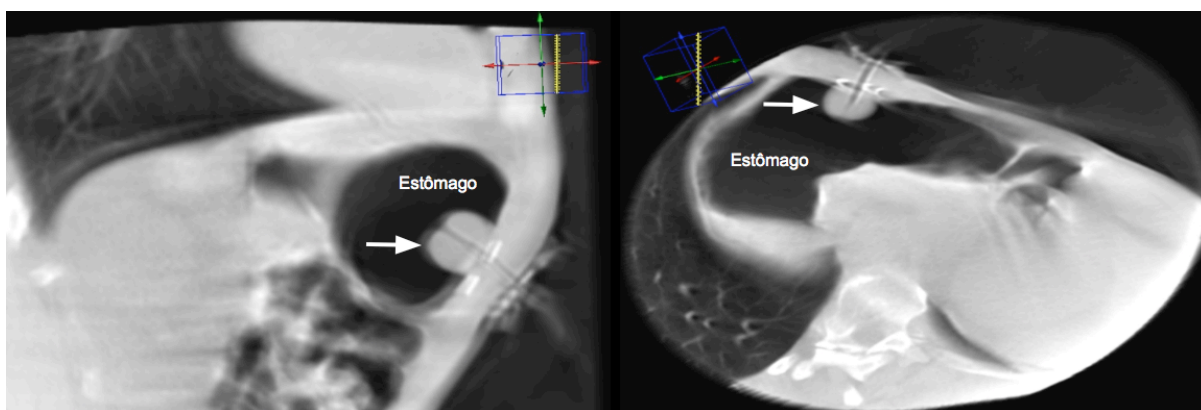


Figura 3.8 - Controle final do procedimento com imagem tomográfica por cone beam. Estômago preenchido por ar. Seta branca indica o balão da sonda de gastrostomia.

3.2.6 Seguimento dos pacientes após a intervenção

Os pacientes foram observados no pós-operatório por 2 a 3 horas. Antes da liberação para a residência, o paciente juntamente com seu acompanhante receberam instruções de cuidados e de seguimento. Foi proposto o acompanhamento ambulatorial para reavaliação pós-procedimento, inicialmente entre os dias 1 e 3 do pós-operatório, depois semanalmente no primeiro mês, e posteriormente mensalmente até 3 meses, ou até saída do protocolo (por retirada eletiva da sonda ou óbito). Houve flexibilização das datas propostas para o seguimento. Quando

os pacientes vinham ao INCA para consultas ou tratamentos, os mesmos foram orientados a procurar o setor de Radiologia Intervencionista para verificação de complicações e dúvidas em relação à gastrostomia. Os pacientes que não compareceram às consultas, foram contactados por telefone para verificação de complicações.

Em caso de complicações ou intercorrências, os pacientes foram orientados a retornar imediatamente ao hospital para avaliação. Foram considerados como sinais de alerta de complicações graves: dor abdominal de forte intensidade, dispneia, hemorragias e hipotensão arterial. Durante o horário da rotina clínica (segunda à sexta-feira, das 8h às 17h) os pacientes tiveram acesso direto para atendimento de urgência na Radiologia Intervencionista do HC I / INCA. Nos finais-de-semana, feriados e no período noturno, o Serviço de Emergência do hospital esteve disponível 24 horas ao dia.

O tratamento das condições de saúde do paciente seguiu a rotina institucional.

3.2.7 Variáveis da intervenção radiológica e complicações

As complicações foram divididas de acordo com a significância clínica entre leves ou graves, seguindo a definição da *Society of Interventional Radiology*, que classifica como complicações leves aquelas tratadas ambulatorialmente e que não representassem riscos iminentes de morte ou de sequelas permanentes, enquanto as complicações graves seriam aquelas que necessitassem de internação hospitalar para o seu tratamento ou resultassem em sequelas ou óbito (SACKS e cols., 2003).

Para o presente estudo, arbitrariamente as complicações foram classificadas como no período imediato (até 24 horas), precoce (1 a 30 dias) e tardio (acima de 30 dias até os 180 dias de seguimento do estudo).

Foram consideradas as variáveis:

- (a) taxa de sucesso técnico;
- (b) tempo de duração do procedimento;
- (c) momento de realização (pré, per ou pós-tratamento);
- (d) intensidade de dor pós-operatória;
- (e) tipo e frequência das complicações;
- (f) necessidade de procedimentos adicionais (dilatação, acessos alternativos, cirurgias não programadas);
- (g) necessidade de reintervenções (troca de sonda);

3.3 Cálculo do tamanho amostral

Para o cálculo do tamanho amostral, foi considerada incidência de 10% de complicações em pacientes submetidos a GRPs ambulatoriais, com precisão absoluta de 10 e nível de significância estatística de 5%. Baseado nesses parâmetros foi necessária a inclusão de pelo menos 35 pacientes.

3.4 Análise estatística

Foi realizada análise descritiva da população de estudo por meio das medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas e frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas. Para avaliação dos fatores associados às complicações, foi realizada regressão logística univariada, por meio da odds ratio. As variáveis com $p < 0,20$ foram consideradas para a confecção do modelo final, realizada pela regressão logística múltipla. Foram mantidas no modelo as variáveis com significância clínica e estatística ($p < 0,05$). A análise estatística realizada por meio do programa SPSS versão 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

4. RESULTADOS

No total 39 pacientes foram incluídos. Um indivíduo foi excluído da análise por perda precoce de seguimento. O procedimento de gastrostomia com inserção do tubo 20Fr foi realizado com sucesso técnico em 100% dos casos. A mediana do tempo total para a realização da GTT foi cerca de 20 minutos (mínimo: 10 minutos; máximo: 42 minutos).

A localização do tumor primário mais comum foi a orofaringe (60,5%), seguida da cavidade oral (21,1%), laringe (7,9%), seio maxilar (7,9%) e outros (2,6%) (**Tabela 4.1**).

Tabela 4.1 Localização primária do tumor

Localização do tumor	n (%)
Orofaringe	23 (60,5%)
Cavidade oral	8 (21,1%)
Laringe	3 (7,9%)
Seio paranasal	3 (7,9%)
Outros	1 (2,6%)
Total	38 (100%)

As características clínico-demográficas dos pacientes incluídos no estudo estão descritas na **Tabela 4.2**. Na população estudada a maioria dos indivíduos foi do sexo masculino (89,5%) e menores de 65 anos (71%), como mediana de idade de 58,5 anos (mínimo: 30 anos; máximo: 87 anos). O histórico de consumo de álcool e tabaco foi relatado, respectivamente, por 73,7% e 78,9% dos participantes. A Performance Status na escala de Karnofsky foi de 70 em 60,5% e 80-100 em 39,5% dos pacientes. A maior parte dos pacientes apresentou estadiamento avançado (68,4%). O subtipo histológico preponderante foi o carcinoma de células escamosas, presente em cerca de 87% dos casos. A diabetes mellitus esteve presente em 10,5% dos participantes, enquanto a hipertensão arterial sistêmica teve prevalência de 26,3%. A comorbidade cardiopatia foi excluída da análise devido à inconsistência dos dados presentes nos prontuários.

Tabela 4.2 Dados demográficos

Variáveis	n (%)
Sexo	
Masculino	34 (89.5%)
Feminino	4 (10.5%)
Idade (anos)	
<65	27 (71%)
>65	11 (29%)
Dibetes Mellitus	
Sim	4 (10.5%)
Não	34 (89.5%)
Hipertensão arterial sistêmica	
Sim	10 (26,3%)
Não	28 (73,7%)
Consumo de tabaco	
Sim	30 (78.9%)
Não	8 (21.1%)
Consumo de álcool	
Sim	28 (73.7%)
Não	10 (26.3%)
<i>Karnofsky Performance Status</i>	
70	23 (60.5%)
80-100	15 (39.5%)
Subtipo histológico	
CEC*	33 (86.8%)
Outros	5 (13.2%)
Estadiamento clínico	
I-III	12 (31.6%)
IV	26 (68.4%)

* CEC: Carcinoma escamocelular ou carcinoma de células escamosas.

O *trismus* esteve presente em 15,8% dos pacientes no momento da gastrostomia. Cerca de 40% possuíam traqueostomia em virtude de obstrução pelo tumor atual ou como sequela de tratamentos prévios, 42,1% utilizavam sonda nasogástrica e 44,7% eram virgens de tratamento oncológico (**Tabelas 4.3 e 4.4**).

Tabela 4.3 Tipos de tratamentos prévios

Tratamento prévio	n (%)
Nenhum	17 (44,8%)
QT/RxT	7 (18,4%)
Radioterapia	4 (10,5%)
Cirurgia + radioterapia	4 (10,5%)
Cirurgia + QT/RxT	3 (7,9%)
Cirurgia	2 (5,3%)
Quimioterapia	1 (2,6%)
Total	38 (100%)

QT/RxT: Tratamento combinado de quimioterapia e radioterapia.

Tabela 4.4 Condições clínicas associadas

Variáveis	n (%)
Trismus	
Sim	6 (15.8%)
Não	32 (84.2%)
Traqueostomia	
Sim	15 (39.5%)
Não	23 (60.5%)
Sonda nasogástrica	
Sim	16 (42.1%)
Não	22 (57.9%)

No total 50 eventos de complicações ocorreram em 20 pacientes (52,6%) (**Tabela 4.5**). Não foram observadas complicações imediatas e nem complicações graves nos pacientes do estudo. A complicação precoce mais frequente foi a dor local, referida por 14 pacientes (28% do total de complicações). Na escala subjetiva de dor, somente um caso foi classificado como dor moderada a intensa, sendo os restantes considerados quadros de dores leves. Todos os pacientes foram manejados com analgesia oral (**Tabela 4.6**). A complicação tardia mais comum foi o deslocamento da sonda, que ocorreu 13 vezes no período de seguimento superior a 30 dias. Dentre todas as complicações, independente da temporalidade, a mais comum foi o deslocamento da sonda, descrito em 17 episódios (34% do total de complicações). Esses casos

foram manejados com troca e reposicionamento do tubo sob visualização radioscópica, sem necessidade de criação de novo trajeto ou nova cirurgia para inserção.

Tabela 4.5 Complicações

Tipo de complicações	Precoce (<30 dias)	Tardia (>30 dias)	Total
Dor local*	15	0	15 (29,4%)
Fístula	6	4	10 (19,6%)
Deslocamento do tubo	4	13	17 (33,3%)
Infecção	2	1	3 (5,9%)
Tecido de granulação	0	6	6 (11,8%)
Número total de eventos	27	24	51 (100%)

* Dor considerada como sintoma isolado

Três pacientes tiveram suas sondas retiradas no período do estudo e, ao final da análise, 14 indivíduos possuíam a primeira sonda que foi colocada. O tempo de uso da sonda primária, ou seja, o período entre a colocação da sonda até que ocorresse a primeira troca, retirada ou o óbito assumiu distribuição não-paramétrica no teste de Kolmogorov-Smirnov, com mediana de 113 dias (mínimo: 6 dias ; máximo: 180 dias* {*censura}; média: 117,5 dias) (**Figuras 4.1 e 4.2**). Para determinar a associação entre o desfecho perda da sonda com as variáveis de exposição foram aplicados o teste de Qui-quadrado e o teste Exato de Fisher. Não foram encontradas associações entre as variáveis e a perda da sonda no grupo estudado (**Tabela 4.7**). Todas as complicações foram manejadas de forma ambulatorial. Durante o período do estudo, ocorreram internações hospitalares motivadas por outras intercorrências clínicas não provocadas pela gastrostomia.

Tabela 4.6 Intensidade da dor no período de seguimento

Escala de Dor	n (%)
Sem dor	23 (60,5%)
1	6 (15,8%)
2	6 (15,8%)
3	1 (2,6%)
4	1 (2,6%)
6	1 (2,6%)
Total	38 (100%)

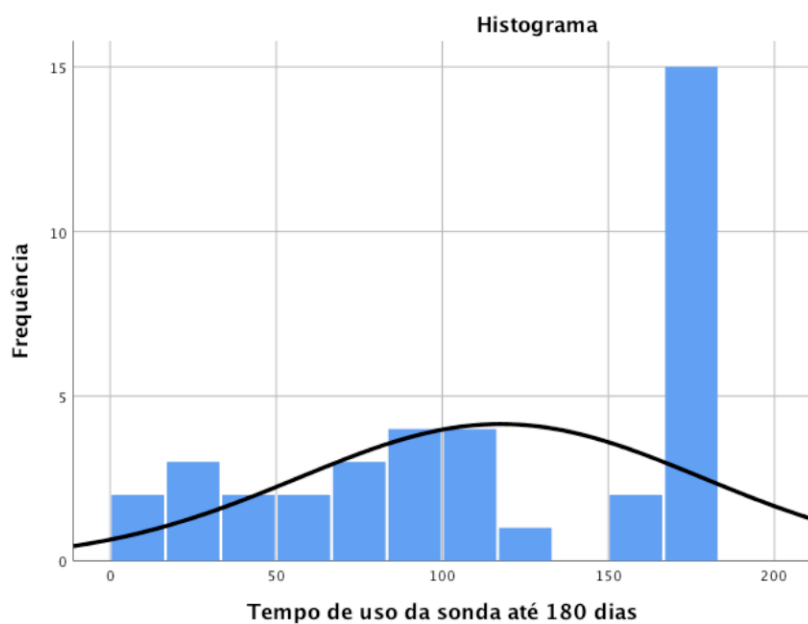


Figura 4.1 Tempo de uso da sonda primária medido entre a data da colocação e a primeira troca, retirada ou o óbito. Distribuição não paramétrica demonstrada no teste de Kolmogorov-Smirnov. Não precisa incluir as tabelas com as características do teste.

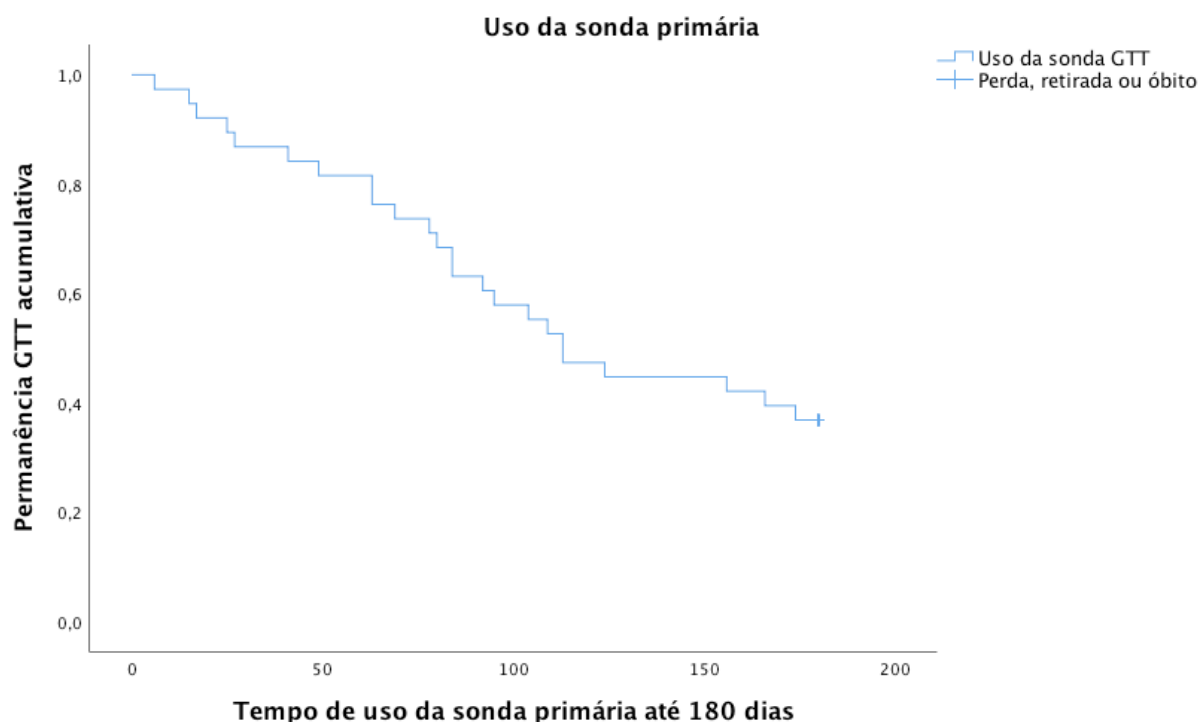


Figura 4.2 Curva de Kaplan-Meier demonstrando a redução do uso da sonda primária de GTT ao longo do curso de seguimento de 180 dias.

Tabela 4.7 Associação entre as variáveis categóricas e desfecho perda da sonda

Variável	Odds ratio (OR)	Intervalo de confiança		Significância (p)
		Inferior	Superior	
Faixa etária	0,917	0,356	2,362	0,858
Sexo	0,392	0,182	0,846	0,069
Comorbidades	1,750	0,746	4,106	0,220
Tabagismo	0,889	0,318	2,484	0,825
Etilista	0,804	0,317	2,038	0,653
Condições clínicas associadas	0,933	0,379	2,301	0,881
Performance Status	1,604	0,665	3,867	0,290
Tipo histológico	1,818	0,297	11,112	0,472
Estágio clínico	1,354	0,560	3,276	0,510
Complicações do estoma	1,244	0,491	3,156	0,653

Ao longo do seguimento proposto de 180 dias, 12 pacientes (31,6%) faleceram em virtude da progressão da doença oncológica ou por outras intercorrências clínicas. Os dados

demográficos, clínicos e a presença e tipo de complicações foram consideradas variáveis independentes para avaliação do desfecho óbito em 180 dias. O teste de logrank identificou que o grupo de pacientes com sintomas compressivos graves caracterizados pela presença de trismo, traqueostomia ou da sonda nasogástrica apresentaram sobrevida maior que os demais pacientes ($p < 0,05$) (Figura 4.3). Nenhum outro fator foi considerado como risco para esse desfecho.

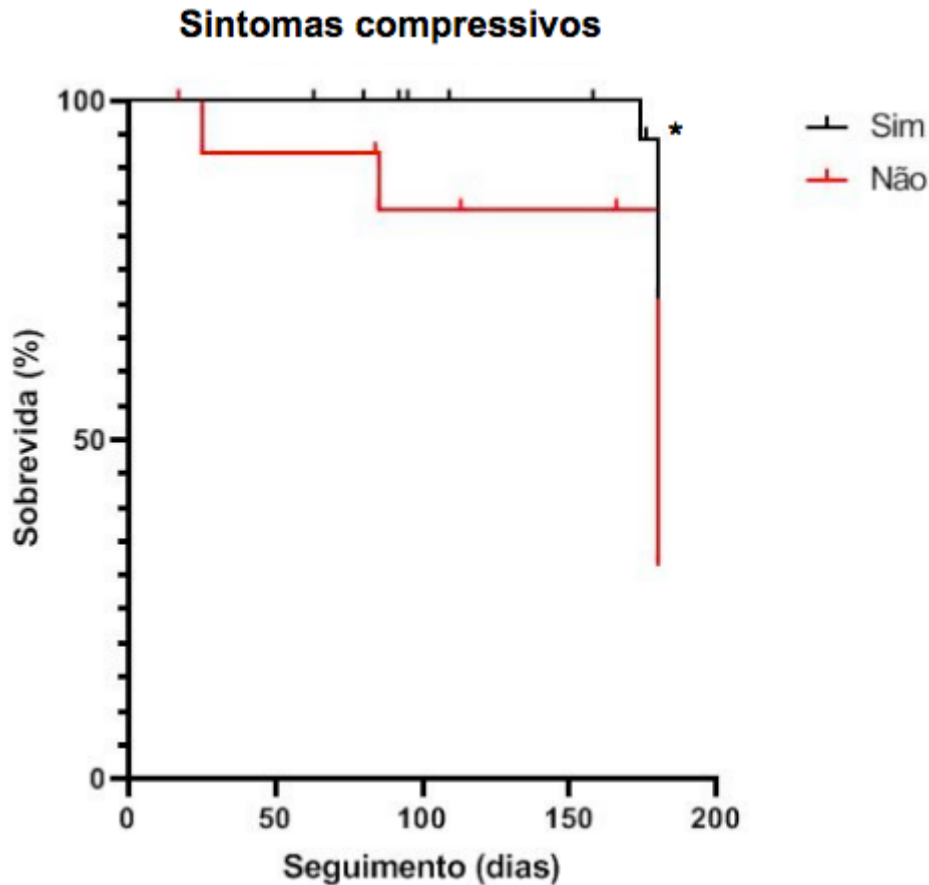


Figura 4.3 - Teste de logrank demonstra maior sobrevida ($p < 0,05$) entre os pacientes que possuem sintomas compressivos. *: censura do estudo em 180 dias.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a segurança da implementação de novas técnicas e condutas clínicas que permitissem o atendimento mais rápido, seguro e eficiente dos pacientes com CCP avançado, sobretudo no sistema público, onde a escassez de recursos para a saúde pode levar a demoras na assistência médica de alta complexidade em decorrência da carência de leitos hospitalares e da sobrecarga de trabalho. Nesse cenário, a realização de procedimentos minimamente invasivos ambulatoriais por diferentes especialidades médicas é benéfica e pode levar a redução total dos custos e aumentar a capacidade de atendimento. O estudo detalhado dos resultados obtidos em cada setor é necessário para guiar futuras decisões clínicas e institucionais.

A atualidade e relevância do atual estudo pode ser observado a partir do fato de que até o momento não identificamos nenhuma publicação na literatura que abordasse diretamente a proposta de estudo prospectivo exclusivamente em pacientes com CCP avançado, utilizando as técnicas que foram utilizadas no nosso estudo. O sucesso técnico foi alcançado em 100% dos casos.

No HC-1 do INCA, os pacientes que se apresentam com disfagia e alto risco nutricional são encaminhados para a realização da GTT ou colocação da sonda nasogástrica ou nasoenteral (SNG). A escolha da via inicial de acesso enteral é objeto de discussão. Dentre os pacientes incluídos no nosso estudo, 42,1% já possuíam SNG no momento do procedimento de GTT, o que pode indicar a preferência institucional por essa via de acesso. A GTT é tradicionalmente escolhida nos pacientes com CCP, mas pode levar ao desuso da musculatura envolvida na mastigação e deglutição e, conseqüentemente, à dependência a longo prazo do cateter. OOZEER e colaboradores compararam pacientes que receberam a GTT profilática com outro grupo tratado com SNG em caso de disfagia grave e observou que 2 anos após o término do tratamento, a função de deglutição foi significativamente melhor no grupo que utilizou a SNG (OOZEER e cols., 2011). Resultado semelhante foi observado por SHETH e colaboradores, que demonstraram que 6 meses após o término do tratamento, a recuperação da capacidade de alimentação plena por via oral foi mais frequente nos pacientes que receberam a SNG em relação aqueles que utilizaram a GTT (SHETH e cols., 2013). Uma vantagem adicional da SNG é que a mesma pode ser colocada por enfermeiros treinados no consultório ou em sala de pequenos procedimentos, ampliando a capacidade de atendimento e o rápido início da dieta, além de ser de fácil manuseio tanto por profissionais de saúde quanto pelo paciente e seus familiares. A GTT ficaria reservada para os pacientes com obstrução completa do trato digestivo, disfunção ou

intolerância à SNG previamente colocada e para os pacientes com doença muito avançada em tratamento paliativo.

Outra questão ainda sem consenso estabelecido é se a GTT deva ser indicada de forma profilática ou de maneira reativa diante dos casos de evolução com disfagia grave. No presente estudo, só foram incluídos pacientes que apresentassem disfagia. A análise dos dados da população incluída demonstra ainda que a maioria (55,3%) havia sido tratada previamente para o câncer, sendo que 47,3% foi exposta à radioterapia como tratamento isolado ou em combinação. A inserção da GTT não é um procedimento isento de riscos e, dependendo do critério de seleção, um número expressivo de pacientes poderá tolerar todo o tratamento sem redução significativa da alimentação por via oral e sem utilizar a GTT (MADHOUN e cols., 2011). A conduta reativa é uma opção a ser adotada com relativa segurança e eficácia (CLAVEL e cols., 2011 ; SHETH e cols., 2013). Estudos de natureza retrospectiva procuraram encontrar um padrão de pacientes para os quais a GTT foi necessária. CHENG e colaboradores estudaram 98 pacientes e identificaram as seguintes variáveis como sendo preditoras da necessidade de GTT: tumores da orofaringe ou hipofaringe, estágios clínicos III ou IV, presença de traqueostomia, uso de quimioterapia e idade avançada (CHENG e cols., 2006). STROM e colaboradores analisaram 128 pacientes com câncer de orofaringe que foram conduzidos sem GTT e identificou os seguintes fatores como determinantes da colocação da GTT de forma reativa: IMC < 25, radioterapia com fracionamento acelerado, estágios clínicos III ou IV e dose cumulativa de cisplatina maior ou igual a 200 mg/m² (STROM e cols., 2013). BROWN e colaboradores propuseram um protocolo classificando os pacientes como alto, médio ou baixo risco. Os pacientes de alto risco seriam aqueles com desnutrição grave ou disfagia grave ao diagnóstico ou todos os candidatos ao tratamento com quimiorradioterapia. Para esse grupo a GTT estaria indicada de rotina. Para os de risco baixo e intermediário foi proposto o seguimento semanal e intervenção em caso de baixa ingestão alimentar sem previsão de melhora em 10 dias (BROWN e cols., 2013 ; BROWN e cols., 2016). Com a crescente quantidade de informações, é esperado que surjam novos protocolos baseados em modelos prognósticos para determinar aqueles pacientes que mais se beneficiarão da GTT, o que parece mais racional que o uso indiscriminado de GTT em todos os pacientes. Portanto, apesar dos pacientes atendidos no HC-1 do INCA poderem ser considerados de alto risco para a necessidade de GTT, parece haver preferência institucional pela conduta reativa. Tal fato poderia ser explicado por protocolos específicos institucionais que priorizem inicialmente as opções menos invasivas ou ainda por dificuldades no agendamentos de GTT no HC-1 do INCA.

No nosso estudo, todos os pacientes foram submetidos à GRP sob anestesia local. Baixas doses de benzodiazepínicos e opióides foram administradas com o objetivo de conforto e redução da ansiedade, mas como a GRP não requer maiores manipulações do trato aerodigestivo superior, os pacientes permaneceram acordados e respirando com ar ambiente. A alta proporção de pacientes com tumores em estágio clínico IV (68,4%) da nossa amostra poderia representar um importante fator de risco para complicações respiratórias, em caso de sedação profunda. Por outro lado, a técnica clássica para realização da GEP requer sedação para a passagem transoral do endoscópio até o estômago seguida da insuflação e iluminação gástrica. Em pacientes com tumores avançados e com comprometimento das vias aéreas, a GEP pode estar contra-indicada devido ao risco de insuficiência respiratória, enquanto a GRP é possível com variações técnicas utilizando outros métodos de imagem além da fluoroscopia, tais como a ultrassonografia, a tomografia computadorizada e o cone beam-CT (GRANT e cols., 2009 ; TAMURA e cols., 2016 ; SUTICLIFFE e cols., 2016).

Cerca de metade da população avaliada (52%) apresentou algum tipo de complicação ao longo do curso do seguimento de até 6 meses, todas consideradas complicações menores, o que difere das taxas apresentadas na literatura. SILAS e colaboradores demonstraram em estudo retrospectivo maior taxa de complicações precoces e tardias nos pacientes que foram submetidos à GRP ambulatorial, porém esse estudo também incluiu pacientes com outras doenças de base além do CCP. A taxa de complicações menores foi 22,8% e de complicações maiores de 2,1% (SILAS e cols., 2005). Por outro lado, ODEDRA e colaboradores avaliaram de forma retrospectiva pacientes exclusivamente com CCP e não observaram diferença significativa em termos de complicações entre os pacientes que permaneceram internados e aqueles ambulatoriais. A taxa de complicações para os pacientes submetidos ao procedimento ambulatorial foi de 16% com 2% de mortalidade. Nesse estudo, só foram descritas complicações precoces e o tempo total de seguimento para avaliação de complicações não ficou claro (ODEDRA e cols., 2016). CANTWELL e colaboradores descreveram de maneira retrospectiva 14% de taxa de complicações em procedimentos de GRP ambulatorial em pacientes com CCP, porém o período de seguimento para verificação desse desfecho foi de 30 dias. Nesse estudo 40% dos pacientes tiveram o cateter removido em até 4 meses, indicando uma população com perfil clínico e tumoral menos agressivo do que o observado no INCA. A técnica e o material utilizado nesse estudo também diferiram daquela utilizada no INCA (CANTWELL e cols., 2008) (**Tabela 5.1**).

Tabela 5.1 Comparação de resultados entre estudos com GRP ambulatorial

Autores, ano	Desenho do estudo	Técnica	Número de pacientes	Pacientes com CCP (%)	Tempo de seguimento (dias)	Complicações (%)
Silas e cols., 2005	Retrospectivo	GRP	193	69,4%	108 dias	Menores (46,6%) Maiores (2,1%)
Cantwell e cols., 2008	Retrospectivo	GRP	57	100%	30 dias	Menores (14%) Maiores (0%)
Odedra e cols., 2016	Retrospectivo	GRP	50	100%	15 dias	Menores (8%) Maiores (8%)
Mello e cols., 2009	Prospectivo	GEP	133	100%	180 dias	Menores (17,6%) Maiores (2,2%)
Gouveia e cols., 2020	Prospectivo	GRP	38	100%	180 dias	Menores (52%) Maiores (0%)

GRP: Gastrostomia radiológica percutânea; GEP: Gastrostomia endoscópica percutânea. Autores destacados em negrito: estudos realizados no Instituto Nacional de Câncer – INCA.

O longo tempo de seguimento de até 6 meses, o desenho prospectivo e a busca ativa por complicações de um estudo fase 2 podem justificar maior atenção e detecção de complicações menores, algumas com pouco significado clínico no nosso estudo e que passariam despercebidas em estudos retrospectivos. A dor, por exemplo, foi uma complicação frequente, descrita por 15 pacientes (40%) no período pós-operatório de até 30 dias. Somente em um caso (2%) a dor foi classificada como moderada, havendo a necessidade da administração de opióides para o controle. Os demais casos foram manejados com dipirona regular através da sonda. Como muitos casos de dor estão relacionados à exposição da ferida operatória à acidez gástrica, o tratamento da dor incluiu a administração de medicamentos para controle da acidez gástrica como o omeprazol, bem como para acelerar o esvaziamento gástrico como a bromoprida ou a domperidona. Em estudos retrospectivos essa complicação seria de difícil avaliação e provavelmente não seria documentada. Corroborando com o longo período de seguimento, destaca-se que 48% do total das complicações foram descritas no período tardio. Ainda outra diferença que pode ter impacto em relação a outros estudos é o perfil clínico mais grave dos pacientes do INCA. Nenhuma complicação grave foi descrita na nossa amostra.

Apesar de não se esperar que a realização ou não do procedimento em caráter ambulatorial pudesse interferir de forma significativa nas taxas de complicações tardias, o seguimento por até 6 meses da data do procedimento permitiu a documentação de complicações tardias, enquanto os outros estudos já mencionados seguiram os pacientes por no máximo até 30

dias. Cerca de metade do número total de complicações da nossa análise ocorreu nesse período tardio após os 30 dias.

A saída da sonda foi a complicação mais presente na amostra (17 episódios). Apesar de todos os casos terem sido manejados ambulatorialmente e sem maiores complicações, essa complicação é potencialmente grave. Caso o trajeto não esteja suficientemente maduro e a gastropexia não tenha sido realizada, a administração inadvertida de alimentos na cavidade peritoneal pode causar quadros de peritonite grave e óbito. Acredita-se que a acidez gástrica seja a responsável pela degradação e esvaziamento do balão da sonda. No entanto, uma vantagem potencial das sondas balonadas é que o seu deslocamento foi facilmente perceptível pelos pacientes ou seus acompanhantes, e sua troca foi facilmente alcançada.

O extravasamento do conteúdo gástrico foi a terceira complicação mais frequente, presente em 10 episódios (26%). O tratamento incluiu a verificação da existência de espaço entre o balão da sonda e parede gástrica. Caso estivesse presente, a sonda foi puxada gentilmente para melhor adaptação da mesma e fechamento do orifício. A administração de medicamentos para controle da acidez gástrica como o omeprazol e para acelerar o esvaziamento gástrico como a bromoprida ou a domperidona também foram úteis, como já mencionado acima. Um paciente se encontrava em uso de altas doses de morfina para tratamento de dor neoplásica e apresentava dismotilidade gástrica. Nesse caso, a morfina foi gradualmente descontinuada e substituída por outras classes de analgésicos e houve resolução do extravasamento. A persistência do extravasamento causou lesão cutânea e infecção secundária em 3 pacientes (8%). Para esses casos, além das medidas já mencionadas, foi administrado o antibiótico amoxicilina com clavulanato durante 7 dias por via oral ou pela sonda.

Tecido de granulação na ferida operatória esteve relatado em 6 episódios (15%). O tratamento consistiu na administração de solução hipertônica de cloreto de sódio e remoção ambulatorial do tecido desvitalizado com lâmina de bisturi.

A classificação temporal das complicações cirúrgicas é controversa, porém a determinação do período de ocorrência das mesmas é considerada fundamental para o diagnóstico, prevenção e tratamento (THOMPSON e cols., 2003). A separação entre complicações imediatas (até 24 horas) e complicações precoces (do primeiro ao trigésimo dia após o procedimento) foi extremamente relevante dentro do objetivo do estudo de avaliar a segurança do procedimento de GRP ambulatorial. A ausência de complicações imediatas na população estudada a segurança na realização da GRP ambulatorial.

Na nossa população, foram incluídos somente indivíduos com disfagia grave, muitos já com perda ponderal, enquanto nos estudos presentes na literatura uma parcela significativa dos

procedimentos foi realizada de maneira profilática. Nossos dados mostram que 42,1% dos pacientes já possuíam sonda nasogástrica, indicando que os mesmos se encontravam em programa de intervenção nutricional invasiva e eram considerados de alto risco de desnutrição. A presença de traqueostomia em 39,5% indica a presença de sequelas permanentes de tratamentos agressivos prévios ou, ainda, a presença de doença avançada e agressiva antes do tratamento instituído com a invasão das vias aéreas. Cerca de 55% dos pacientes havia sido submetido a tratamentos prévios e se encontravam com deterioração do estado nutricional seja por recidiva tumoral, sequelas ou cuidados inadequados com a própria saúde.

Portanto, o perfil de pacientes do INCA pode ser caracterizado majoritariamente como pessoas com tumores avançados, sem possibilidade de tratamento curativo, com alto risco nutricional, em que a gastrostomia foi escolhida como método paliativo. Nessa realidade, a GRP ambulatorial foi um método seguro para os pacientes e benéfico para a instituição.

A análise comparativa de dados de pacientes com CCP entre países desenvolvidos e em desenvolvimento deve ser feita com cautela, uma vez que existem diferenças significativas sócio-demográficas, clínicas e de acesso aos métodos diagnósticos e terapêuticos entre essas duas diferentes realidades (BRAY e cols., 2018), mesmo em instituições públicas especializadas no tratamento oncológico como o INCA.

6. APLICABILIDADE CLÍNICA

O procedimento ambulatorial proporcionou rapidez no agendamento do procedimento e início do suporte enteral e do tratamento dos sintomas relacionados à doença, além de liberar leitos hospitalares para outros pacientes e potencialmente aumentar a capacidade de atendimento do INCA. Apesar dessa variável não ter sido estudada detalhadamente, presume-se que os custos gerais do tratamento foram reduzidos.

Dentre os benefícios resultantes deste estudo estão a implementação da GRP ambulatorial como rotina para pacientes selecionados, tornando o atendimento desses pacientes mais rápido e seguro. Além disto, os médicos residentes do programa de Radiologia Intervencionista puderam receber treinamento adequado para atender esses pacientes tanto na rede privada como também no Sistema Único de Saúde (SUS), caso venham a ser solicitados.

A GRP requer tecnologias já disponíveis no sistema público de saúde, tais como aparelhos de radioscopia. O procedimento foi realizado de forma rápida, com a participação de poucos profissionais de saúde. Esses dados deverão ser validados em estudos de custo-efetividade para a implementação no SUS.

A possibilidade da realização do procedimento ambulatorial com curto período de observação pós-operatória e a não-manipulação excessiva da cavidade oral pode ser especialmente importante nesse momento em que o mundo e o Brasil em especial são acometidos pela pandemia causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 e muitos profissionais de saúde estão expostos ao risco de contágio.

Desta forma a divulgação desses resultados poderá impactar nos protocolos de instituições especializadas no atendimento de pacientes oncológicos e poderá levar à investigação de outras técnicas cirúrgicas ambulatoriais, com potencial redução de custos do sistema de saúde como um todo.

Os resultados observados na presente Dissertação de Mestrado demonstram a segurança da realização do procedimento ambulatorial de GRP em pacientes bem selecionados com CCP, fazendo com que esse método se torne uma opção viável no INCA e muito provavelmente no SUS.

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Esta pesquisa apresenta algumas limitações, tais como o tamanho da população estudada, restrições de infra-estrutura institucionais e estudo de única instituição.

O tamanho amostral reduzido pode não ter sido suficiente para alcançar um poder estatístico capaz de avaliar adequadamente diferenças de distribuição de alguns dos fatores ou complicações descritos no estudo. Também por esse motivo, não foi feita a avaliação do impacto dos diversos tipos de localização de tumor ou do tratamento para a lesão primária (radioterapia, quimioterapia, cirurgia ou suas combinações) em relação à taxa de complicações. Outro ponto é que complicações raras podem não ser representadas ou contrariamente podem estar supervalorizadas em estudos com populações pequenas.

O estudo incluiu somente pacientes com boa performance clínica. Os presentes resultados necessitarão ser validados em pacientes com doença avançada e deterioração clínica, que perfazem parcela significativa dos pacientes com CCP atendidos no INCA.

Em alguns momentos da realização do estudo, houve falta de alguns insumos hospitalares na instituição, o que prejudicou o atendimento não somente da população estudada, mas potencialmente de todos os pacientes do INCA que necessitavam desses insumos para o seu tratamento.

Contudo, compreende-se que esse estudo atendeu ao objetivo de responder uma demanda prática da rotina clínica institucional. A extrapolação para outros hospitais do SUS ou da rede de saúde privada deve ser feita com cautela porque esse estudo foi conduzido somente no INCA, por médicos altamente especializados e conhecedores da técnica, além dos outros profissionais capacitados para atender essa população de pacientes. Todavia, especula-se que a população da rede de saúde privada apresente condições sócio-demográficas, estado nutricional e características específicas e moleculares do tumor de menor gravidade e poderia se beneficiar da técnica estudada.

Uma dificuldade identificada na condução do estudo foi o acompanhamento dos pacientes. Os pacientes que evoluíam com progressão de doença e terminalidade foram encaminhados para o hospital de cuidados paliativos HC IV e o prontuário físico não se encontrava facilmente acessível. Outro fato observado, foi a frequente mudança de números de telefone dos pacientes e de seus acompanhantes, talvez reflexo da condição social inadequada de muitos pacientes.

Por fim, outra limitação do nosso estudo foi não ter avaliado criteriosamente o estado nutricional dos pacientes antes e após a GRP, um aspecto que poderia se relacionar com a ocorrência de complicações.

8. CONCLUSÕES

8.1 Conclusões gerais

- A execução da GRP ambulatorial em pacientes com CCP atendidos no INCA é seguro e eficaz para auxiliar no tratamento oncológico.

8.2 Conclusões específicas

- As frequências de complicações observadas foram semelhantes às descritas na literatura para a mesma população. No período precoce, a dor local foi a complicação mais frequente (28%), enquanto o deslocamento do tubo foi a complicação mais observada no período tardio (26%) e também aquela mais frequente considerando todo o período do estudo (34%). Nenhuma complicação grave foi observada.
- Nenhum fator clínico ou demográfico esteve associado às diferentes complicações do procedimento.

BIBLIOGRAFIA:

ADEYI, A. et al. The predictive factors of primary head and neck cancer stage at presentation and survival in a developing nation's tertiary hospital. **SAGE Open Medicine**, v. 6, p. 1–7, 2018.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts and figures 2019. Atlanta: **American Cancer Society**, 2019a.

AMIN, M.B. et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. Chicago: Springer, p. 54, 2017.

ANG, K.K. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. **N Engl J Med**, v. 363, p. 24-35, 2010.

ARENDS, J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clin. Nutr.**, v. 36, p. 11–48, 2017.

BACHAUD, J.M. et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 36, p. 999-1004, 1996.

BANKHEAD, R.R. et al. Gastrostomy tube placement outcomes: comparison of surgical, endoscopic, and laparoscopic methods. **Nutr Clin Pract**, v. 20, p. 607–612, 2005.

BARACOS, V.E. Skeletal muscle anabolism in patients with advanced cancer. **Lancet Oncol.**, v. 16, p. 13–14, 2015.

BARACOS, V.E. et al. Cancer-associated cachexia. **Nat Rev Dis Primers.**, v. 4, p. 17105, 2018.

BRIERLEY, J.D.G. et al. TNM Classification of Malignant Tumours 8th ed (Wiley-Blackwell, 2016).

BROCKSTEIN, B. et al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. **Ann Oncol**, v. 15(8), p. 1179–1186, 2014.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018.

BROWN, T.E. et al. Validated swallowing and nutrition & guidelines for patients with head and neck cancer: identification of high-risk patients for proactive gastrostomy. **Head Neck**, v. 35, p. 1385–1391, 2013.

BROWN, T.E. et al. Improving guideline sensitivity and specificity for the identification of proactive gastrostomy placement in patients with head and neck cancer. **Head Neck**, v. 38, p. 1163-1171, 2016.

BUSCH, J.D. et al. Radiologically inserted gastrostomy: differences of maintenance of balloon- vs. loop-retained devices. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 51(12), p. 1423–1428, 2016.

BUEXM, L.A. et al. Hpv Impact On Oropharyngeal Cancer Patients Treated At The Largest Cancer Center From Brazil. **Cancer Letters**. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.023>.

- CALIFANO, J. et al. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. **Cancer Res.**, v. 56, p. 2488–2492, 1996.
- CANTWELL, C.P. et al. Antibiotic prophylaxis for percutaneous radiologic gastrostomy and gastrojejunostomy insertion in outpatients with head and neck cancer. **J Vasc Interv Radiol**, v. 19, p. 571-575, 2008.
- CAPUANO, G. et al. Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy. **Head Neck**, v. 30, p. 503–508, 2008.
- CASTELLSAGUÉ, X. et al. ICO International HPV in Head and Neck Cancer Study Group. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. **J Natl Cancer Inst**, v. 108, p. 1-12.
- CHATURVEDI, A.K. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. **Head and Neck Pathol**, v. 6, S16-S24, 2012.
- CHENG, S.S. et al. Variables associated with feeding tube placement in head and neck cancer. **Arch Otolaryngol: Head Neck Surg**, v. 132, p. 655–661, 2006.
- CHERAGHLOU, S. et al. Changing prognosis of oral cancer: An analysis of survival and treatment between 1973 and 2014. **Laryngoscope**, v. 128(12), p. 2762-2769, 2018.
- CHOONG, N. & VOKES, E. Expanding role of the medical oncologist in the management of head and neck cancer. **CA Cancer J Clin**, v. 58, p. 32–53, 2008.
- CLAVEL, S. et al. Enteral feeding during chemoradiotherapy for advanced head-and-neck cancer: a single-institution experience using a reactive approach. **Int J Rad Oncol Biol Phys**, v. 79, p. 763– 769, 2011.
- COOPER, J.S. et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 84, p. 1198-1205, 2012.
- COSENTINI, E.P. et al. Outcomes of surgical, percutaneous endoscopic, and percutaneous radiologic gastrostomies. **Arch Surgery**, v. 133(10), p. 1076-83, 1998.
- COUCH, M. et al. Cancer cachexia syndrome in head and neck cancer patients: Part I. Diagnosis, impact on quality of life and survival, and treatment. **Head Neck**, v. 29, p. 401–411, 2007.
- COUCH, M.E. et al. Cancer cachexia update in head and neck cancer: definitions and diagnostic features. **Head Neck**, v. 37, p. 594– 604, 2015.
- COUSINS, N. et al. A systematic review of interventions for eating and drinking problems following treatment for head and neck cancer suggests a need to look beyond swallowing and trismus. **Oral Oncol**, v. 49, p. 387-400, 2013.
- D'CRUZ, A.K. et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. **N Engl J Med**, v. 373, p. 521-529, 2015.

- D'SOUZA, G. et al. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer. **Oral Oncol**, v. 46, p.100-104, 2010.
- DE BAERE, T. et al. Percutaneous gastrostomy with fluoroscopic guidance: single-center experience in 500 consecutive cancer patients. **Radiology**, v. 210, p. 651-654, 1999.
- DEMARK-WAHNEFRIED, W. et al. Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. **Cancer**, v. 118, p. 2277–2287, 2012.
- EDGE, S.B. et al., *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th). New York: Springer; 2010.
- ERINOSO, O.A. et al. Emerging trends in the epidemiological pattern of head and neck cancers in Lagos, Nigeria. **Ann Med Health Sci Res**, v. 6, p. 301–307, 2016.
- EZE, N. et al. PEG and RIG tube feeding in Head and Neck patients: a retrospective review of complications and outcome. **J Eval Clin Pract**, v. 13, p. 817–819, 2007.
- FEARON, K. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **Lancet Oncol**, v. 12, p. 489–495, 2011.
- FLEMING, A.J. JR. et al. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. **Laryngoscope**, v. 117, p. 1173-1179, 2007.
- FOSTER, J.M. et al. The introducer technique is the optimal method for placing percutaneous endoscopic gastrostomy tubes in head and neck cancer patients. **Surg Endosc**, v. 21, p. 897-901, 2007.
- GALLOWAY, T.J. et al. Prognostic value of p16 status on the development of a complete response in involved oropharynx cancer neck nodes after cisplatin-based chemoradiation: a secondary analysis of NRG Oncology RTOG 0129. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 96, p. 362-371, 2016.
- GAN, S.J. et al. Incidence and pattern of second primary malignancies in patients with index oropharyngeal cancers versus index non oropharyngeal head and neck cancers. **Cancer**, v. 119, p. 2593–2601, 2013.
- GAUDERER, M.W.L. et al. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. **J Pediatr Surg**, v. 15, p. 872-5, 1980.
- GAUDERER, M.W.L. Percutaneous endoscopic gastrostomy and the evolution of contemporary long-term enteral access. *Clin Nutr*, v. 21, p. 103-110, 2002.
- GHADERI, F. et al. Effect of pre-cooling injection site on pain perception in pediatric dentistry: "A randomized clinical trial". **Dent Res J (Isfahan)**, v. 10(6), p. 790-794, 2013.
- GILLISON, M.L. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. **Head Neck**, v. 29, p. 779–792, 2007.

- GILLISON, M.L. et al. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. **J Clin Oncol**, v. 33, p. 3235-3442, 2015.
- GILLISON ML. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer stage. **J Clin Oncol**, v. 34, p. 1833-1835, 2016.
- GOULD, D. et al. Examining the validity of pressure ulcer risk assessment scales: developing and using illustrated patient simulations to collect the data. **Journal of Clinical Nursing**, v. 10(5), p. 697-706, 2001.
- GRANT, D.G. et al. Complications following gastrostomy tube insertion in patients with head and neck cancer: a prospective multi-institution study, systematic review, and meta-analysis. **Clin Otolaryngol**, v. 34, p. 103 –112, 2009.
- HAUGHEY, B.H. et al. Pathology-based staging for HPV-positive squamous carcinoma of the oropharynx. **Oral Oncol**, v. 62, p. 11-19, 2016.
- HIKKI, N. et al. Reduced risk of peristomal infection of direct percutaneous endoscopic gastrostomy in cancer patients: comparison with the pull percutaneous endoscopic gastrostomy procedure. **J Am Coll Surg**; v. 207, p. 737-44, 2008.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020 - *Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2019. 39p.
- KAZEMI-BAJESTANI, S.M.R. et al. Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. **Semin. Cell Dev. Biol.**, v. 54, p. 2–10, 2016.
- KOIDE, T. et al. Early complications following percutaneous endoscopic gastrostomy: results of use of a new direct technique. **Hepatogastroenterol**, v. 57, p. 1639-44, 2010.
- LANGIUS, J.A.E et al. More than 10% weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. **Nutr Cancer**, v. 65, p. 76–83, 2013.
- LANGIUS, J.A et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. **Clin Nutr.**, v. 32(5), p. 671-8, 2013.
- LAWRENCE, M.S. et al. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. **Nature**, v. 517, p. 576–582, 2015.
- LEE, J.H. et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 124, p. 871–875, 1998.
- LEE, H.S. et al. Usefulness of the introducer method for percutaneous endoscopic gastrostomy using ultrathin transnasal endoscopy. **Surg Endosc**, v. 28, p. 603 – 606, 2014.
- LEEMANS, C.R. et al. The molecular landscape of head and neck cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 18, n. 5, p. 269-282, 2018.

- LIN, S.B. & GREGORY, R.I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. **Nat. Rev. Cancer**, v. 15, 321–333, 2015.
- LIPP, A. & Lusardi G. Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. **Cochrane Database of Syst Rev**, 11: CD005571, 2013.
- LOCHER, J.L. et al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in treatment of head and neck cancer: a comprehensive review and call for evidence-based medicine. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 35, p. 365-374, 2011.
- LOWE, A.S. et al. Multicentre survey of radiologically inserted gastrostomy feeding tube (RIG) in the UK. **Clin Radiol.**, v. 67(9), p. 843-854, 2012.
- MACHTAY, M. et al. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: a University of Pennsylvania Phase II Trial. **J Clin Oncol**, v. 20 , p. 3964–3971, 2002.
- MADHOUN, M.F. et al. Prophylactic PEG placement in head and neck cancer: how many feeding tubes are unused (and unnecessary)? **World J Gastroenterol** 2011, v. 17, p. 1004–1008, 2011.
- MAETANI, I. et al. PEG with introducer or pull method: a prospective randomized comparison. **Gastrointest Endosc**, v. 57, p. 837-41, 2003.
- MARTIN, L. et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. **J. Clin. Oncol.**, v. 31, p. 1539–1547, 2013.
- MARTIN, L. et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. **J. Clin. Oncol.**, v. 33, p. 90–99, 2015.
- MCDONALD, J.T. et al. The relationship between survival and socio-economic status for head and neck cancer in Canada. **J Otolaryngol Head Neck Surg.**,v. 43:2, 2014.
- MEHANNA H. Update on de-intensification and intensification studies in HPV. **Recent Results Cancer Res**, v. 206, p. 251-256, 2017.
- MELLO, G.F.S. et al. Outpatient percutaneous endoscopic gastrostomy in selected head and neck cancer patients. **Surgical Endosc**, v. 23, p. 1487-93, 2009.
- MO, H.L. et al. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **Lasers Med Sci**, v. 32, p. 461-467, 2017.
- MORTENSEN, H.R. et al. Factors associated with acute and late dysphagia in the DAHANCA 6 & 7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. **Acta Oncol.**, v. 52, p. 1535–42, 2013.
- MOURAD, M. et al. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 75, p. 2562-2572, 2017.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition Support In Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition. CG32. National Institute for Health and Clinical Excellence, London. 2006.

NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY. Head and Neck Cancer, version 1.2020, 2020.

NEVAH, M.I. et al. Transnasal PEG tube placement in patients with head and neck cancer. **Gastrointest Endosc**, v. 79, p. 599–604, 2014.

NEEFF, M. et al. Comparison of the use of endoscopic and radiologic gastrostomy in a single head and neck cancer unit. **ANZ J Surg**, v. 73, p. 590 – 593, 2003.

NEVILLE, B.W. & DAY, T.A. Oral cancer and precancerous lesions. **CA Cancer J Clin**, v. 52, p. 195–215, 2002.

ODEDRA, D. et al. Safety of Outpatient vs Inpatient Percutaneous Radiological Gastrostomy Tubes in Patients with Head and Neck Cancers. **Can Assoc Radiol J**, v. 67(4), p. 416-419, 2016.

OLSEN, M.H. et al.. Socioeconomic position and stage at diagnosis of head and neck cancer - a nationwide study from DAHANCA. **Acta Oncol**,v. 54(5),p. 759-66, 2015.

OLSON, R. et al. Population-based comparison of two feeding tube approaches for head and neck cancer patients receiving concurrent systemic-radiation therapy: is a prophylactic feeding tube approach harmful or helpful? **Support Care Cancer**, v. 21, p. 3433–3439, 2013.

O'SULLIVAN, B. et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. **J Clin Oncol**, v. 31, p. 543- 550, 2013.

O'SULLIVAN, B. et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. **Lancet Oncol**, v. 17, p. 440-451, 2016.

OOZEER, N.B. et al. The impact of enteral feeding route on patient-reported long term swallowing outcome after chemoradiation for head and neck cancer. **Oral Oncol**, v. 47, p. 980–983, 2011.

PACCAGNELLA, A. et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. **Support Care Cancer**, v. 18, p. 837-845, 2010.

PERRI, F. et al. Epigenetic control of gene expression: potential implications for cancer treatment. **Crit. Rev. Oncol. Hemat.**, v. 111, p. 166–172, 2017.

POSNER, M.R. et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. **Ann Oncol**, v. 22, p. 1071-1077, 2011.

PRABHU, R.S. et al. Accuracy of computed tomography for predicting pathologic nodal extracapsular extension in patients with head-and-neck cancer undergoing initial surgical resection. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 88, p. 122-129, 2014.

PRADO, C.M. et al. Central tenet of cancer cachexia therapy: do patients with advanced cancer have exploitable anabolic potential? **Am J Clin Nutr.**, v. 98(4), p. 1012-1019, 2013.

PRESHAW, R.M.. A percutaneous method for inserting a feeding gastrostomy tube. **Surg Gynecol Obstetrics**, v. 152(5), p. 658-660, 1981.

PSYRRI, A. et al. The current and future impact of human papillomavirus on treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. **Ann Oncol**, v. 25, p. 2101-2115, 2014.

RODEL, R.M. et al. Endoscopic laser surgery of early glottic cancer: involvement of the anterior commissure. **Head Neck**, v. 31, p. 583-592, 2009.

RUSSELL, T.R. et al. Percutaneous gastrostomy: a new simplified and cost-effective technique. **Am J Surg**, v. 148, p. 132-137, 1984.

RUSSO, G. et al. Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer. **Oncologist**, v. 13, p. 886–898, 2008.

RUSTON, I.K. et al. Percutaneous endoscopic, radiological and surgical gastrostomy tubes: a comparison study in head and neck cancer patients. **J Laryngol Otol**, v. 120, p. 463-466, 2006.

RUTTER, C.E. et al. Impact of early percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement on nutritional status and hospitalization in patients with head and neck cancer receiving definitive chemoradiation therapy. **Head Neck**, v. 33, p. 1441–1447, 2011.

THE CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. **Nature**, v. 517, p. 576-582, 2015.

THOMPSON, J.S. et al. Temporal patterns of postoperative complications. *Arch Surg*, v138(6), p. 596-603, 2003.

SACKS, D. et al. Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guidelines. **J Vasc Interv Radiol**, v. 14, p. 199-202, 2003.

SALAZAR, C.R. et al. Combined P16 and human papillomavirus testing predicts head and neck cancer survival. **Int J Cancer 2014**, v. 135, p. 2404-2412, 2014.

SHASTRI, Y.M. et al. New introducer PEG gastropexy does not require prophylactic antibiotics: multicenter prospective randomized double-blind placebo-controlled study. **Gastrointest Endosc**, v. 67(4), p. 620-628, 2008.

SHETH, C.H. et al. Enteral feeding in head and neck cancer patients at a UK cancer centre. **J Hum Nutr Diet**, v. 26, p. 421–428, 2013.

- SILAS, A.M. et al. Percutaneous radiologic gastrostomy versus percutaneous endoscopic gastrostomy: a comparison of indications, complications and outcomes in 370 patients. **Eur J Radiol**, v. 56, p. 84-90, 2005.
- SLAUGHTER, D.P. et al. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium — clinical Implications of multicentric origin. **Cancer**, v. 6, p. 963–968, 1953.
- STRIJBOS, D. et al. Percutaneous endoscopic versus radiologic gastrostomy for enteral feeding: a retrospective analysis on outcomes and complications. **Endosc Int Open**, v. 7(11), p. 1487-1495, 2019.
- STROM, T. et al. Risk factors for percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement during chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer. **JAMA Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 139, p. 1242–1246, 2013.
- SUTCLIFFE, J. et al. CIRSE Standards of Practice Guidelines on Gastrostomy. **Cardiovasc Intervent Radiol**, v. 39(7), p. 973-987, 2016.
- TAMURA, A. et al. CT-Guided Percutaneous Radiologic Gastrostomy for Patients with Head and Neck Cancer: A Retrospective Evaluation in 177 Patients. **Cardiovasc Intervent Radiol**, v. 39, p. 271–278, 2016.
- VAN BOKHORST-DE VAN DER SCHUER, et al. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. **Cancer**, v. 86, p. 519–27, 1999.
- VAN DEN BRECKEL, M.W. et al. Outcome of observing the N0 neck using ultrasonographic-guided cytology for follow-up. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 125, p.153-156, 1999.
- VAN DICK, E. et al. Safety of pull-type and introducer percutaneous endoscopic gastrostomy tubes in oncology patients: a retrospective analysis. **BMC Gastroenterol**, v. 11, p. 23, 2011.
- VAN DIJK, D.P. et al. Effects of oral meal feeding on whole body protein breakdown and protein synthesis in cachectic pancreatic cancer patients. **J. Cachexia. Sarcopenia Muscle**, v. 6, p. 212–221, 2015.
- VINCENZI, F. et al. Risk of tumor implantation in percutaneous endoscopic gastrostomy in the upper aerodigestive tumors. **Acta Biomed**, v. 89, s. 8, p. 117-121, 2018.
- WALTON G.M. Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with head and neck cancer – an analysis of 42 patients. **Ann R Coll Surg Engl**, v. 81, p. 272-6, 1999.
- WILHELM, S.M. et. al. Guidelines for identification and management of outpatient percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement. **Am J Surg**, v. 199, p. 396-400, 2010.
- WOLLMAN, B. et al. Radiologic, Endoscopic, and Surgical Gastrostomy: An Institutional Evaluation and Meta-Analysis of the Literature. **Radiology**, v. 197, p. 699-704, 1995.
- WOLLMAN, B. and D'AGOSTINO, H.B. Percutaneous radiologic and endoscopic gastrostomy: a three-year institutional analysis of procedure performance. **AJR**, v. 169, p. 1551-3, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight fact sheet. WHO <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, 2016.

YANG, W. et al. Predictive Factors for Prophylactic Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) Tube Placement and Use in Head and Neck Patients Following Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) Treatment: Concordance, Discrepancies, and the Role of Gabapentin. **Dysphagia**, v. 31, p. 206–213, 2016.

YOO J, L.C. et al. Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: a systematic review. **Head Neck**, v. 36, p. 1807-1819, 2014.

ZOUHAIR, A. et al. Decreased local control following radiation therapy alone in early-stage glottic carcinoma with anterior commissure extension. **Strahlenther Onkol**, v. 180, p. 84-90, 2004.