

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS – UNIMONTES

Gabriela Luize Guimarães Sanches

Alteração da resistência elétrica tecidual como marcador de prognóstico de
mucosite

Montes Claros

2019

Gabriela Luize Guimarães Sanches

Alteração da resistência elétrica tecidual como marcador de prognóstico de mucosite

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES), com objetivo de obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Mecanismos e Aspectos Clínicos das Doenças.

Orientador: André Luiz Sena Guimarães

Coorientador: Marcos Flávio Silveira Vasconcelos D'Angelo

Montes Claros

2019

S211a

Sanches, Gabriela Luize Guimarães.

Alteração de resistência elétrica tecidual como marcador de prognóstico de mucosite / Gabriela Luize Guimarães Sanches. – 2019.

59f. : il.

Bibliografia: f. 47-48.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/PPGCS, 2019.

Orientador: Prof. Dr. André Luiz Sena Guimarães.

Coorientador: Prof. Dr. Marcos Flávio Silveira Vasconcelos D'Angelo.

1. Estomatite. 2. Bioimpedância. 3. Radioterapia. I. Guimarães, André Luiz Sena. II. D'Angelo, Marcos Flávio Vasconcelos. III. Universidade Estadual de Montes Claros. IV. Título.

Catálogo: Biblioteca Central Professor Antônio Jorge.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS – UNIMONTES

Reitor: Professor João dos Reis Canela

Vice-reitor: Professor Antônio Alvimar Souza

Pró-reitor de Pesquisa: Professor Virgílio Mesquita Gomes

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Professor Antônio Dimas Cardoso

Coordenadoria de Iniciação Científica: Sônia Ribeiro Arrudas

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Dario Alves de Oliveira

Pró-reitor de Pós-graduação: Professora Juliane Leite Ferreira

Coordenadoria de Pós-graduação Stricto-sensu: Maria de Fátima Rocha Maia

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenadora: Dra. Alfredo Mauricio Batista de Paula

Subcoordenador: Dra. Marise Fagundes Silveira



MESTRANDO(A): GABRIELA LUIZE GUIMARÃES SANCHES

TÍTULO DO TRABALHO: "Alteração da resistência elétrica tecidual como marcador de prognóstico de mucosite"

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Mecanismos e Aspectos Clínicos das Doenças.

LINHA DE PESQUISA: Clínica, Diagnóstico e Terapêutica das Doenças.

BANCA (TITULARES)

PROF. DR. ANDRÉ LUIZ SENA GUIMARÃES - ORIENTADOR/PRESIDENTE

PROF. DR. RICARDO SANTIAGO GOMEZ

PROF. DR. JOÃO BATISTA MENDES

ASSINATURAS

BANCA (SUPLENTE)

PROF. DR. DANILO CANGUSSU MENDES

PROF. DR. LUCIANO MARQUES DA SILVA

ASSINATURAS

APROVADA

REPROVADA

Hospital Universitário Clemente Farias - HUCF

<http://www.unimontes.br> / ppqcs@unimontes.br

Telefone: (0xx38) 3224-8372 / Fax: (0xx38) 3224-8372

Av. Cula Mangabeira, 562, Santo Expedito, Montes Claros - MG, Brasil - Cep: 39401-001

AGRADECIMENTOS

A Deus por iluminar meu caminho e me dar determinação.

Aos pacientes que, em um momento tão frágil de suas vidas, concordaram participar dessa pesquisa contribuindo assim para a consumação desse estudo e a concretização dessa vitória.

Ao meu orientador, Prof. André Luiz Sena Guimarães, pela oportunidade de trabalho, pelos ensinamentos, pelo profissionalismo e pela dedicação incansáveis. Obrigada por acreditar em mim. Tenho certeza que não conseguiria realizar esse sonho sem o seu valioso apoio. Você foi e é muito mais que orientador. É e será sempre mestre e amigo.

Ao meu coorientador, Marcos Flávio S. V. D'Angelo, por toda paciência, aprendizado e palavras amigas durante as orientações.

Ao meu esposo Matheus, por todo amor, carinho e apoio. Por compreender, respeitar e participar desse grande desafio. Obrigada por me incentivar e permanecer ao meu lado mesmo nos momentos mais difíceis desta caminhada.

A minha família, por apoiar e, sobretudo, compreender minhas ausências necessárias.

Ao meu Cunhado Daniel, pelo incentivo e pela colaboração imensuráveis nessa trajetória.

Ao Toninho e Elaine, pela “consultoria” de última hora, foi fundamental.

A minha amiga Agna Soares, verdadeira companheira de pesquisa, sempre gentil, alegre, prestativa e acolhedora.

As minhas colegas de mestrado Pamela e Jaciara pelo apoio, conselhos, trocas de conhecimentos e convívio.

À Diretoria e aos funcionários do Serviço de Radioterapia do Hospital Dilson Godinho, pela disposição e a boa vontade em auxiliar e contribuir para a realização deste trabalho.

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização dessa dissertação, o meu sincero agradecimento.

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

Arthur Schopenhauer

RESUMO

O câncer de cabeça e pescoço é considerado um dos cânceres mais agressivos e invasivos, e o quinto mais comum no mundo e tem como principal modalidade de tratamento a radioterapia (RT) isolada ou associada a outras terapias como cirurgia e quimioterapia. Em contrapartida, esses tratamentos contra o câncer de cabeça e pescoço implicam no surgimento de sequelas relevantes como mucosite oral (OM), radiodermatites e xerostomia. A OM é o principal efeito adverso encontrado nesses pacientes e pode ser tão severa e debilitante, a ponto de causar a interrupção do protocolo radioterápico e interferir nos custos dos serviços de saúde. O gerenciamento dessa lesão tem sido um desafio por não existir um consenso para um preciso marcador de OM, por isso a medição de grandezas elétricas, como a bioimpedância, pode ser útil. Isso por que quando as células experimentam alterações químicas ou estruturais, ocorrem mudanças em suas propriedades elétricas e a RT promove tais alterações ao organismo. O presente estudo teve como objetivo investigar se as mudanças nos parâmetros elétricos dos tecidos são úteis para estimar o desenvolvimento de OM em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. Trata-se de um estudo diagnóstico prospectivo randomizado duplo-cego de coorte controlado que seguiu as diretrizes STARD. Um total de 860 pacientes foram avaliados para elegibilidade e 135 pacientes foram incluídos no estudo. O grupo caso (n = 75) composto por pacientes com diagnóstico histopatológico confirmado de câncer de cabeça e pescoço em tratamento RT e o grupo controle (n = 60) formado por pacientes tratados com RT e diagnóstico confirmado de neoplasias malignas em outras localidades que não cabeça e pescoço foram inscritos no estudo. O grupo caso foi acompanhado durante o tratamento RT para identificar os parâmetros de bioimpedância e avaliação de OM semanalmente; o grupo controle foi avaliado no início do tratamento. Como resultado os grupos não diferem nas características clínicas e demográficas. Grandes tecidos irradiados e não irradiados apresentam diferença em relação aos parâmetros de bioimpedância. A RT na região da face aumentou o módulo de bioimpedância local, a resistência, a reatância e o ângulo de fase, e diminuiu a capacitância. A curva ROC demonstrou que o módulo de impedância e resistência apresentou maior especificidade que outros parâmetros. Avaliação de parâmetros elétricos na primeira semana de RT correlaciona com medidas futuras. Em conclusão, os valores dos parâmetros elétricos dos tecidos medidos na primeira semana de RT são ferramentas úteis para prever OM.

Palavras-chave: Estomatite. Bioimpedância, Radioterapia

ABSTRACT

Head and neck cancer is one of the most aggressive type of cancer, and it is the fifth more common. The most used treatment for this disease is radiotherapy (RT) isolated or in conjunction with other therapies such as surgery and chemotherapy. Oral mucositis (OM), radiodermatitis and xerostomia are critical sequels associated with head and neck cancer, being OM the main negative outcome. OM is harsh and debilitating, resulting in the radiotherapy protocol interruption and also impacting the health services costs. The fact that there is no OM marker makes this wound management a real challenge. The measurement of electrical quantities, as bioimpedance could be useful at this matter. When the cells go through chemical or structural transformation, changes happen in their electrical properties and RT creates that kind of modification in the system. This study's goal is to investigate if the changes in the electrical tissues' parameters are useful to determine OM development in patients suffering from head and neck cancer under radiotherapy treatment. It is a prospective randomized double-blind clinical study, with controlled cut off that followed STAN guidelines. 860 patients were assessed for eligibility and 135 were included in the clinical study. The treatment group (n=75) included patients with a confirmed histopathological diagnosis of head and neck cancer under RT treatment. The control group (n=60) were patients under RT treatment and positive diagnosis of malignant neoplasms in different areas than head and neck. The treatment group was measured weekly while under the RT to diagnose bioimpedance and evaluate the OM. The control group was only measured at the beginning of the RT treatment. As results, no difference was found in the clinical and demographical technical features. Large irradiated and non-irradiated tissues showed discrepancies from the bioimpedance parameter. The RT at the face area enlarged the local bioimpedance, resistance, reactance and phase angle, and reduced capacitance. ROC curve indicated the impedance and resistance module revealed larger particulates the other parameters. Electrical parameter evaluation at RT first week correlates with future measures. In conclusion, the electrical tissues parameters amounts measured at the first RT week are useful to foresee OM.

Key words: Stomatitis. Bioimpedance, Radiotherapy

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 11 |
| 1.1 Câncer de Cabeça e Pescoço | 12 |
| 1.2 Tratamento e Efeito Colateral | 14 |
| 1.3 Fisiopatologia da Mucosite Oral | 16 |
| 1.4 Bioimpedância | 18 |
| 1.5 Propriedades Elétricas Teciduais..... | 19 |
| 2 OBJETIVOS..... | 25 |
| 2.1 Objetivo Geral: | 25 |
| 2.2 Objetivos Específicos: | 25 |
| 3. PRODUTO CIENTÍFICO | 26 |
| 3.1 PRODUTO 1 - Tissue electrical parameters predict oral mucositis in HNSCC patients: A diagnostic accuracy double-blind randomized controlled trial..... | 27 |
| CONCLUSÃO..... | 47 |
| REFERÊNCIAS | 48 |
| APÊNDICES | 50 |
| Apêndice A – Termo de Consentimento livre e esclarecido para participação em pesquisa ... | 50 |
| Apêndice B – Formulário Anamnese do paciente | 52 |
| Apêndice C- Ficha de acompanhamento do paciente..... | 57 |
| ANEXOS..... | 59 |
| Anexo A - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa..... | 59 |

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer é um dos problemas de saúde mais complexos do país e do mundo, diante da sua magnitude epidemiológica, social e econômica (1,2). O termo câncer ou neoplasia maligna é utilizado genericamente para representar um grande grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. A carcinogênese desenvolve a partir do crescimento desordenado e descontrolado de células de tecido sadio, ao ponto de se tornar anormais, podem eventualmente comprimir, invadir e destruir tecidos e órgãos, espalhando-se para outras regiões do corpo (1). Essas alterações são multifatoriais e podem estar relacionados ao meio ambiente, aos hábitos, aos costumes socioculturais ou, ainda, aos genes que controlam o crescimento e o comportamento celular, também podem estar inter-relacionadas. Apesar das pesquisas, cerca de 90% dos tumores ainda têm causa desconhecida, tornando assim um grande desafio para a saúde pública e para a comunidade científica (1).

O número de casos de câncer aumenta a cada ano (1, 3), e o crescimento se deve, principalmente pela evolução dos métodos diagnósticos. Mudanças no estilo de vida, nos hábitos de alimentação, de trabalho e de expectativa de vida, levam o indivíduo ficar mais exposto a agentes cancerígenos, alterando o perfil de adoecimento da população. No Brasil, a estimativa para 2018-2019 é que haja cerca de 640 mil novos casos de câncer para cada ano, ratificando assim a magnitude da doença no país(4).

No mundo, o impacto do câncer pode ser evidenciado pelas estimativas do projeto Globocan 2012(5), da IARC (International Agency for Research on Cancer) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), que demonstraram a ocorrência de 14,1 milhões de novos casos e um total de 8,2 milhões de mortes, em todo o mundo, em 2012. Estima-se ainda, para 2025, um total de 20 milhões de novos casos de câncer (4).

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo e foi responsável por 8,8 milhões de mortes em 2015. Estima-se que uma a cada seis mortes é devido ao câncer e 70% dessas mortes ocorrem em países subdesenvolvidos (5). O impacto econômico do câncer é significativo e não para de crescer. O custo total para o tratamento contra o câncer, no ano de 2010, foi estimado em aproximadamente US \$ 1,16 trilhão(6). Entretanto, esse custo pode ser minimizado, 30 a 50% dos cânceres podem ser evitados, através de implementação de estratégias de prevenção e evitando os fatores de risco(6). O ônus do tratamento também

pode ser reduzido pela detecção precoce do tumor e pelo manejo correto do paciente que desenvolve a doença(6).

1.1 Câncer de Cabeça e Pescoço

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) refere-se a um grupo de tumores que afetam principalmente lábios, boca, cavidade nasal, faringe, laringe e seios paranasais. É considerado um dos cânceres mais agressivos e invasivos (11). Dentre todos os tipos de câncer, o CCP ocupa o quinto lugar nas estatísticas mundiais (8-10). Estima-se que 780.000 novos casos desse tipo de câncer são diagnosticados a cada ano, dois terços desses casos ocorrem em países em desenvolvimento (7, 8).

Histologicamente, cerca de 90% de todos os casos de câncer de cabeça e pescoço caracterizam-se como carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) (11). Ele se desenvolve a partir da progressão de uma hiperplasia epitelial, passando para um carcinoma *in situ* e depois para a forma invasora. Entretanto, nem todos os carcinomas passam por esses estágios (1). As áreas atingidas são a cavidade oral (lábios, mucosa jugal, gengiva, palato duro, língua e assoalho de língua), faringe (orofaringe, hipofaringe, nasofaringe), cavidade nasal, seios paranasais, laringe e glândulas salivares (1, 8).

As causas do CCP, embora ainda não bem especificadas, podem relacionar-se a fatores hereditários, alterações genéticas e epigenéticas, exposição excessiva ao sol e fatores ocupacionais. Entretanto, devido ao efeito sinérgico, o consumo de tabaco e álcool está entre os principais fatores etiológicos para o desenvolvimento desse tipo de câncer, contribuindo no aumento do risco em 30 vezes (12). Além desses fatores, estudos recentes apontam ainda, a infecção por papilomas vírus humana (HPV) como um dos cofatores relacionados. (4, 8, 9)

Existem diversos fatores prognósticos que determinam a sobrevida dos pacientes e afetam as decisões de tratamento. Os fatores prognósticos básicos estão caracterizados no Sistema TNM de classificação dos tumores malignos, muito utilizado no CCP e preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC). Baseia-se em três componentes: T- extensão do tumor primário, N- ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais e M-

ausência ou presença de metástase à distância. Esses parâmetros recebem graduações que indicam a extensão da doença maligna: T0, T1, T2, T3, T4; N0, N1, N2, N3; M0, M1 (14).

Recentemente, na 8ª edição do Manual de Estágio do Joint Committee on Cancer (AJCC) alterou a classificação TNM com a introdução da avaliação da "profundidade de invasão" e "extensão extranodal" na seção de cabeça e pescoço(14). Além disso, esta edição incorpora marcadores biológicos e moleculares para uma abordagem mais individualizada, pois desde sua implantação, o sistema TNM mantém a extensão anatômica do tumor como base para a escolha do tratamento, avaliação do prognóstico, e avaliação dos resultados obtidos nos tratamentos, com base na população atendida.

Com a rápida evolução do conhecimento e uma abordagem mais moderna, a 8ª edição buscou uma abordagem mais individualizada associada a uma abordagem populacional que já era preconizada pelas edições anteriores. Buscando relevância tanto numa esfera populacional quanto determinando um instrumento poderoso na determinação da terapia personalizada. As mudanças organizacionais e estruturais nesta edição incluem a união de dois conceitos (estágio anatômico e grupo prognóstico) em uma tabela com o termo "Grupo de estágios prognósticos" que são usados para determinar o estágio da doença para cada câncer específico (15).

A importância da profundidade de invasão e da extensão extranodal no sistema de teste de câncer da cavidade oral foi primeiro validado por uma análise retrospectiva de um grande banco de dados dos pacientes tratados na América do Norte e, mais recentemente, por Matos et al, que validaram externamente os resultados (14).

Em conclusão, a 8ª edição do sistema de estadiamento AJCC melhorou o desempenho prognóstico, preservando a simplicidade e aplicabilidade do sistema na prática clínica, através da introdução de variáveis objetivas e confiáveis (14). Os estudos anteriores relacionavam a espessura do tumor ao risco de metástases no pescoço, porém o prognóstico do tumor e a profundidade de invasão tem se mostrado um preditor mais confiável. Já o papel da extensão extranodal no prognóstico está associado ao maior risco de recorrência locorregional e metástase à distância (14).

Na realidade brasileira, a maioria dos diagnósticos é realizada em estágios avançados da doença, possivelmente pela falta de marcadores tumorais confiáveis. Isso determina uma série

de consequências ao paciente. Há um pior prognóstico, diminuindo a perspectiva de sobrevivência, que tem permanecido em torno 40% após cinco anos, aumento do número de sequelas e deformidades e a consequente redução da qualidade de vida. Além disso, esses fatores determinam um tratamento oneroso, caracterizando esse tipo de câncer como importante questão de saúde pública e econômica (8, 9, 13).

1.2 Tratamento e Efeito Colateral

A Radioterapia (RT), como tratamento do câncer, passou por grandes avanços nas últimas décadas, tornando-se um processo menos agressivo aos tecidos adjacentes e mais específico no combate às células cancerígenas, sendo a principal modalidade de tratamento no câncer de cabeça e pescoço. A RT é um procedimento locorregional que utiliza de equipamentos e técnicas variadas para irradiar áreas do organismo humano, prévia e cuidadosamente demarcadas. Pode ser utilizada de forma exclusiva ou associada (neoadjuvante, concomitante ou adjuvante) a outros tratamentos como cirurgias e quimioterapias (QT), com objetivo de cura, remissão, profilaxia ou terapia paliativa (4, 12, 16, 17).

A RT utiliza radiações ionizantes com capacidade energética para liberar elétrons na estrutura anatômica do corpo, causando a destruição de células do tumor. As fontes de energia utilizadas podem ser elétricas, liberando raios X e elétrons ou radioativa, geradas a partir de fontes de isótopo, como por exemplo, pastilhas de cobalto, as quais geram raios gama (16).

A radioterapia apresenta duas modalidades conforme o posicionamento do aparelho emissor. No método da Teleterapia a fonte de radiação é externa ao paciente, posicionada, a uma distância de 60 a 100 cm de sua superfície, permite o tratamento de tumores profundos. Já na braquiterapia, o sítio de radiação é colocado em contato direto com a área que necessita de ser tratada (16).

A radiação deve ser aplicada diariamente em uma dose expressa em centigray (cGy) ou em gray (Gy) que varia de 180 a 200cGy/dia. o tempo médio de tratamento é de 4 a 5 semanas, 5 dias por semana. A dose está relacionada à finalidade do tratamento, à localização, ao estadiamento e ao tipo histológico do tumor. A dose total é fracionada e distribuída ao longo do tratamento permitindo reduzir os efeitos colaterais precoces (17, 18).

No tratamento do câncer de cabeça e pescoço, diversos estudos afirmam que apesar do fracionamento das doses retardarem os efeitos colaterais, ainda há grande possibilidade de alteração de mucosa desenvolver-se após 10 dias do início da RT ou doses totais superiores a 3.000cGy, causando muito desconforto ao paciente (17, 18).

A mucosite oral (OM) é a forma mais comum de complicação oral decorrente de terapias antineoplásicas, principalmente em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, onde o campo de irradiação envolve a mucosa oral e as glândulas salivares. É caracterizada pelo aparecimento precoce de lesões orais, dolorosas e debilitantes. Entre os pacientes tratados com RT, 90 a 97% apresentam algum grau de OM. Em termos comparativos, pacientes submetidos a transplante de medula, que também apresentam tendência a desenvolver a OM, o valor, varia entre 76,3% e 89%. E aqueles submetidos à quimioterapia em torno de 40 a 80% (19-21). Desta forma, é possível perceber a relevância do estudo da OM como principal efeito colateral da RT no tratamento desse tipo de câncer.

Alguns fatores de risco que parecem estar ligados à patogênese da OM, como o local do campo de radiação, toxicidade produzida pelo tratamento, preexistência de doença dentária, a higiene oral precária, a baixa produção de saliva, o comprometimento da função imunológica e os focos de infecção local (19).

É importante destacar a OM como responsável por cerca de 9 a 19% das interrupções no tratamento oncológico (20), pois ela pode causar dor, febre, risco de infecção, disfagia e alteração na capacidade de comunicação. As ulcerações podem ser tão severas que levam a necessidade de suporte nutricional enteral ou parenteral, bem como o uso de opióides para estabilizar a dor e manutenção da dose total do tratamento planejado (17, 19, 22).

A evolução da OM acontece a partir de um processo biológico complexo cujo mecanismo biomolecular ainda não é completamente compreendido. Acredita-se que na RT são geradas espécies reativas de oxigênio (ROS), que ativam as vias de sinalização na submucosa e a membrana epitelial (23). O desfecho é a perda de renovação epitelial, apoptose, atrofia e formação das úlceras. Este estado é agravado pela colonização das bactérias orais (23).

1.3 Fisiopatologia da Mucosite Oral

Em termos gerais, os sintomas da OM aparecem como um leve eritema e queimação e evolui com edema, inflamação, ulceração dolorosa e formação de pseudomembranas (15, 17, 21). A evolução inicia-se com danos diretos no epitélio oral durante a divisão celular. Esta alteração celular leva à diminuição da contagem de células basais, provocando fraqueza de modulação no sistema imunológico do paciente, intensificando os processos inflamatórios. Conseqüentemente há a infecção oral pela microbiota bacteriana da boca (24). Interrompendo-se o dano, ocorre a cicatrização.

Alterações morfológicas no endotélio e no tecido conjuntivo que precedem àqueles epiteliais da mucosa oral irradiada sugerem que a agressão aos tecidos mais profundos ocorre anterior ao desenvolvimento da OM visível no epitélio. A OM pode ser explicada em cinco estágios biológicos: iniciação, dano primário, sinal de amplificação, ulceração e cicatrização (25):

1. Iniciação: A administração da RT agride os tecidos rapidamente e pode lesionar o DNA de forma direta ou indireta, agredir as células basais do epitélio e gerar espécies reativas de oxigênio (ROS). Assim, inicia-se a cascata de eventos na submucosa que resultará na destruição da mucosa. Embora o tecido esteja aparentemente normal, ou seja, sem hiperemia ou queixa de dor, a OM já está se desenvolvendo.
2. Dano primário: O DNA lesionado ativa algumas vias de transdução. Estas vias ativam a transcrição de fatores como p53 e fator nuclear Kapa-beta (NF-kB), que conseqüentemente estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6. Nessa fase a presença dessas proteínas na mucosa agride o tecido conjuntivo, o endotélio e reduz a oxigenação epitelial, culminando a morte de células basais do epitélio.
3. Sinal de amplificação: Como consequência da ativação inicial dos fatores de transcrição uma grande quantidade de proteínas biologicamente ativadas atinge a submucosa. Nesse grupo de proteínas encontramos as citocinas pró-inflamatórias, que não só agredem os tecidos como proporciona um feedback positivo para amplificar os danos iniciais causados pela RT e/ou QT.
4. Ulceração: Aproximadamente dez dias após o início da RT e/ou QT ocorre acúmulo de doses radioativas promovendo a desintegração e a ulceração do epitélio. Neste

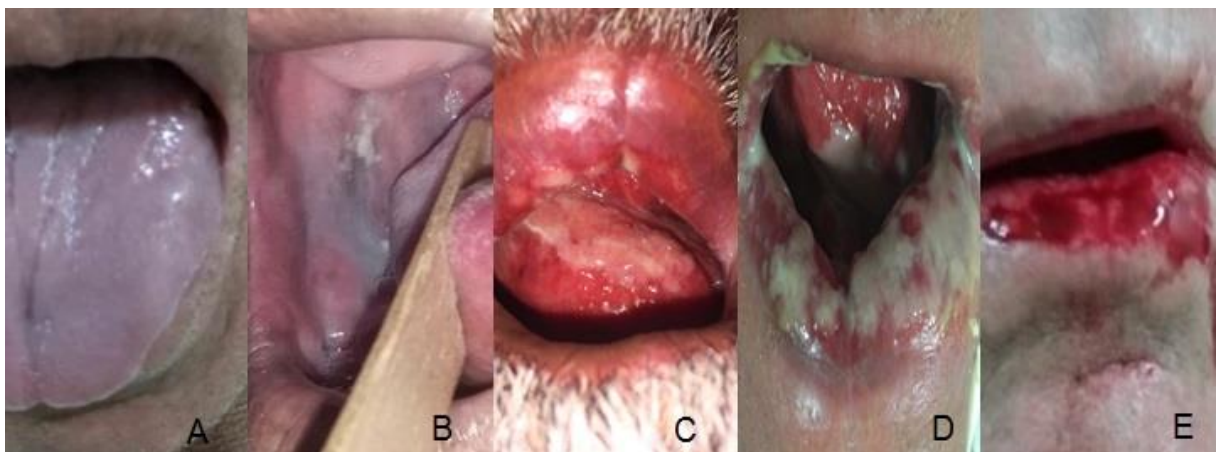
estágio, a colonização de bactérias que vivem na cavidade oral estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias.

5. Cicatrização: A cicatrização ocorre aproximadamente três semanas após o término da RT ou da QT. Em consequência aos sinais das células mesenquimais e da matriz extracelular, que determinam a proliferação, a migração e a diferenciação celular, ocorrerá a migração do epitélio para as margens da lesão.

A OM é classificada em quatro graus, segundo a WHO-NCI, CTC (World Health Organization-National Cancer Institute's, Common Toxicity Criteria) de acordo com a gravidade da lesão e capacidade de alimentação do paciente. A incidência da mucosite grau 3 e 4 é de cerca de 85% nos doentes submetidos a radioterapia na região de cabeça e pescoço(22). A pontuação que classifica os graus de OM varia de 0 a 4 (Figura 1):

- Grau 0: sem mucosite;
- Grau 1: úlceras indolores, eritema ou inflamação leve na ausência de lesões;
- Grau 2: eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue se alimentar ou deglutir;
- Grau 3: eritema doloroso, edema ou úlceras necessitando de hidratação intravenosa;
- Grau 4: ulceração grave ou necessidade de suporte nutricional enteral ou parenteral ou intubação profilática.

Figura1: Classificação de mucosite oral segundo WHO-NCI, CTC: escore 1 (A), 2 (B), 3 (C) e 4 (D) e (E)



Fonte: Próprio autor

Os grandes prejuízos físicos, clínicos, psicológicos e econômicos resultantes das OM radioinduzidos, cria a urgente necessidade do conhecimento aprofundado dessas lesões, bem como de ferramentas que possam ajudar no seu diagnóstico e tratamento (20, 24). O

diagnóstico precoce da OM tem sido um desafio na terapia oncológica no CCP, tanto pela sua natureza biológica complexa quanto pela falta de método eficiente e padronizado o que representa uma lacuna no conhecimento a ser preenchida por novas pesquisas (20).

1.4 Bioimpedância

O termo bioimpedância refere-se ao estudo da impedância elétrica de materiais biológicos. É a propriedade elétrica passiva do tecido de se opor a um fluxo de corrente (26). Suas medidas guardam relação com os processos eletroquímicos fisiológicos e variam quanto ao grupo celular e à organização destes para formar o tecido.

O método de impedância elétrica aplica-se a medidas de fenômenos eletroquímicos em diversos materiais e na pesquisa de condições clínicas em várias estruturas biológicas. As medidas são realizadas dentro da faixa de frequência que varia de 100 Hz a 10 MHz (27). Dois ou mais eletrodos são utilizados e então uma corrente elétrica é aplicada aos eletrodos-fonte (distais) e a queda da voltagem, é detectada pelos eletrodos proximais.

A bioimpedância é estimada pela relação entre a diferença de potencial, medida entre dois eletrodos, e a corrente elétrica que percorre o meio em estudo. A corrente elétrica percorre o caminho de menor oposição. Assim a impedância do tecido biológico se altera com a forma da estrutura anatômica, quantidade de água, número de camadas do estrato córneo, distância entre os eletrodos e localização do campo elétrico (28).

Quando as células experimentam alterações químicas ou estruturais, ocorrem mudanças significativas em suas propriedades elétricas (29). Cada tecido produz um padrão característico de impedância (30). Portanto, as medidas de impedância elétrica podem ser usadas para estimar o grau de mudanças estruturais no tecido biológico. Devido a sua capacidade de revelar tais mudanças, mesmo quando não é possível detectá-las visualmente), as técnicas de bioimpedância possuem grande potencial como ferramenta de suporte diagnóstico (31).

1.5 Propriedades Elétricas Teciduais

A impedância elétrica (Z) é a oposição que um sistema biológico ou não, oferece à passagem de uma corrente elétrica. Quando uma diferença de potencial (tensão) é aplicada a este sistema, haverá a circulação de uma corrente elétrica cuja intensidade depende, então, desta oposição. A impedância pode ser descrita conforme a lei de Ohm:

$$Z = \frac{U}{i} \quad (1)$$

Onde Z corresponde à impedância (ohms, Ω);

U é a tensão (volts, V) e;

i é a intensidade de corrente elétrica (ampères, A) que atravessa o condutor.

Na área biológica, as medidas de impedância elétrica podem fornecer informação a respeito do substrato biológico, cuja unidade fundamental é a célula, quando o mesmo apresenta uma mudança de dimensão física ou mudanças nas suas propriedades condutivas, uma vez que essas propriedades são influenciadas por fatores tais como a frequência do sinal elétrico, os processos eletroquímicos, a temperatura, o potencial de hidrogênio (pH), o estado de hidratação e a viscosidade do fluido ou tecido biológico em questão. Dessa forma, a bioimpedância pode fornecer informação sobre os processos eletroquímicos nos tecidos caracterizando-os ou monitorando as mudanças fisiológicas nos mesmos (26).

A impedância (Z) é caracterizada por sua componente real resistiva (R) e por sua componente imaginária reativa (X_c) conforme equação:

$$Z = R + jX_c \quad (2)$$

Onde j é igual a $\sqrt{-1}$ (unidade imaginária)

E também pode ser representada pela equação (3), que corresponde ao módulo da impedância, quando trabalharmos com números reais.

$$Z = \sqrt{R^2 + X_c^2} \quad (3)$$

Nos substratos biológicos a componente reativa é normalmente capacitiva, chamada de reatância capacitiva (X_c), fazendo com que a tensão se atrase em relação à corrente quando se aplica uma corrente alternada, esta defasagem entre a tensão e a corrente é uma consequência do ângulo de fase (θ) da impedância, definido como (26).

$$\theta = \tan^{-1} \left(\frac{X_c}{R} \right) \quad (4)$$

Onde R é a resistência

Os elementos capacitivos têm propriedade de armazenar carga elétrica quando submetidos a uma diferença de potencial, no entanto, atribui novas características ao circuito. Um elemento capacitivo também exerce um tipo de oposição à passagem da corrente, através da reatância capacitiva (X_c). A relação matemática dos capacitores (32):

$$C = \frac{1}{(2\pi * f * X_c)} \quad (5)$$

Onde:

X_c : representa o módulo da reatância capacitiva;

f: representa a frequência em Hz (que com a constante 2π representa a frequência angular, em rad/s) e

C: representa o valor da capacitância em Faraday

Enquanto os sistemas são caracterizados por sua impedância, que depende das propriedades dos materiais que os compõem e de suas dimensões, os materiais constituintes são mais bem qualificados através de suas propriedades elétricas, sendo a condutividade (σ) e a resistividade (ρ) as mais usadas para expressar o caráter elétrico. A condutividade é uma propriedade que indica a facilidade que um material é capaz de conduzir uma corrente elétrica e é o correspondente (inversamente proporcional) da resistividade. Por sua vez, a resistividade é a contrapartida microscópica da resistência, e se relacionando com esta através da seguinte relação:

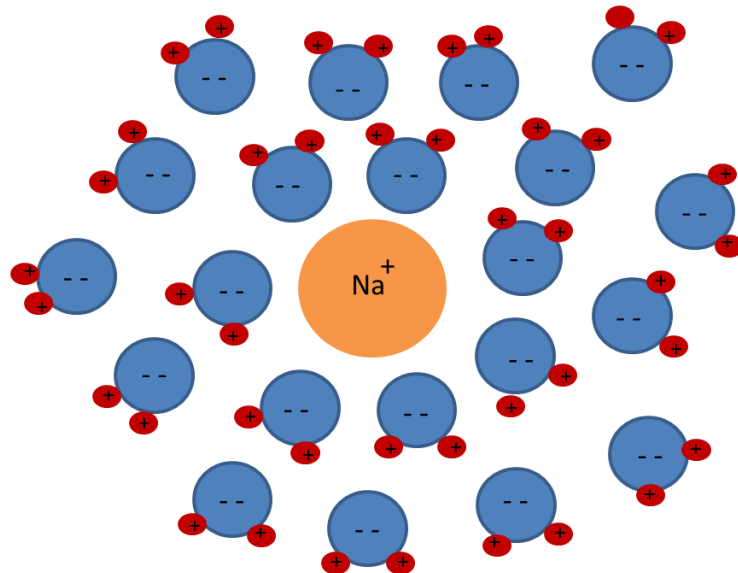
$$R = \rho L/A \quad (6)$$

Onde L é o comprimento do material e A é a área (26)

A condução de eletricidade também se aplica aos materiais biológicos (33). No corpo humano, as propriedades condutivas da membrana celular podem ser comparadas a capacitores, pois a membrana é formada por uma camada lipídica, chamada dielétrica, por não conduzir corrente elétrica e duas camadas eletricamente condutoras, os líquidos intracelular e extracelular, formado por proteínas e eletrólitos, assim como o capacitor elétrico, que consiste de duas ou mais placas condutoras separadas por um isolante ou material não condutivo.

As soluções eletrolíticas permitem a condução de corrente elétrica de acordo com a teoria da dissociação iônica. Este fato é decorrente da molécula de água, uma substância constituída por moléculas polares que possui forte poder de dipolo elétrico, com alta afinidade ao íon eletrolítico dissolvido, formando uma bainha ao seu redor (34). Esta característica proporciona mobilidade iônica e torna o ambiente favorável para a condutividade elétrica, formada pelo leve excesso de íons de carga oposta ao redor do íon eletrolítico dissolvido (figura 2).

Figura 2: Íons de sódio (Na^+) hidratado por moléculas de água formando a camada de hidratação ao seu redor



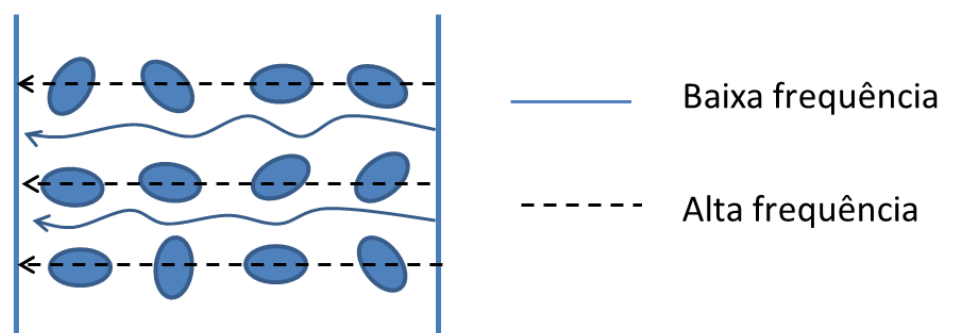
Fonte: Desenvolvida pelo próprio autor

Uma substância não condutora (dielétrica) não possui cargas elétricas livres para migrar e, quando submetida a um campo elétrico, o material dielétrico dispõe de um determinado

tempo para que as moléculas dipolares se orientem e atinjam um novo equilíbrio. Esse fenômeno é conhecido por relaxação dielétrica e seu correspondente no domínio da frequência chama-se dispersão. A permissividade (ϵ) mede a facilidade com que uma molécula (dipolo) pode ser polarizada e orientada por um campo elétrico. Assim, quando um material condutor é submetido a uma corrente elétrica, ocorrem deslocamentos de cargas que determinam a resposta elétrica do meio. A cinética desses deslocamentos depende, por sua vez, da permissividade e da condutividade do material de acordo com a frequência (26).

Assim, o comportamento elétrico dos tecidos revela que os parâmetros elétricos dependem da frequência devido aos fenômenos de relaxação e dispersão, que ocorrem quando a corrente passa através do tecido. Quando a frequência aumenta, a condutividade da maioria dos tecidos é incrementada e esse incremento da condutividade está associado a um decréscimo da permissividade, pois as cargas (dipolos) não são rápidas suficientes para seguir as mudanças no campo elétrico. Assim, nos tecidos biológicos, pode-se observar uma diminuição da permissividade, bem como um aumento da condutividade, proporcional ao aumento da frequência da corrente aplicada. Essa peculiaridade do tecido biológico faz com que o caminho percorrido pela corrente varie em função da frequência (Figura 3).

Figura 3: O caminho da corrente de acordo com a frequência do sinal: em baixas frequências o caminho preferencial é o líquido intercelular e em altas frequências esse caminho atravessa as células dos tecidos



Fonte: Desenvolvida pelo próprio autor.

O processo de relaxação ou dispersão dielétrica pode ser dividido em quatro grupos principais, dispersão α , β , γ e δ . Esses grupos normalmente estão associados a diferentes

estruturas celulares dando origem a diferentes mecanismos de relaxação e estão situados em diferentes faixas de frequência (35).

A dispersão α está associada em maior parte com processos de difusão de íons, densidade iônica e polarização em torno das células; a dispersão β com as propriedades dielétricas das membranas, suas interações com os eletrólitos intra e extracelulares, as mudanças estruturais e a dispersão γ tem relação com a relaxação de pequenas moléculas como a água, sais e cadeias curtas de aminoácidos, enquanto a dispersão δ está normalmente relacionada a grandes moléculas que possuem grandes momentos de dipolo elétrico, como, por exemplo, as proteínas (26). As dispersões α e β aparecem entre 10 Hz e dezenas de MHz, enquanto estudos entre 100 Hz e 10 MHz abrangem a dispersão β e detectam alterações morfológicas como o edema.

A propriedade elétrica dos tecidos tem sido estudada desde 1911 quando Hoerber descobriu a dispersão β no comportamento elétrico de tecidos biológicos a certas frequências. Mas somente em 1970 os seus fundamentos foram descritos e, desde então, uma variedade de aparelhos foi posta no mercado e vem sendo utilizada para diversos tipos de medições (36). O modelo mais utilizado é o tetrapolar no qual se usam quatro eletrodos aplicados à mão, ao pulso, ao pé e ao tornozelo (Figura 4) e então uma corrente elétrica é aplicada aos eletrodos fonte (distais) e a queda da voltagem, devido à impedância, é detectada pelos eletrodos proximais (37).

Figura 4: Posicionamento dos eletrodos no modelo tetrapolar



Fonte: <http://www.rjlsystems.com>

A análise por impedância bioelétrica (BIA) pode ser utilizada em enfermidades crônicas como doenças inflamatórias intestinais (38), insuficiência cardíaca (39), pacientes em hemodiálise em que a queda da reatância relaciona com a mortalidade (40) de pacientes críticos em que valores baixos de reatância relaciona a sepse (41), mas sua utilização têm se concentrado na mensuração da composição corporal e avaliação do estado nutricional.

O desenvolvimento de novas tecnologias para prognósticos da OM é necessário para auxiliar na prevenção de complicações provenientes dos tratamentos oncológicos e melhorar a vida dos pacientes portadores de neoplasias malignas, sobretudo de cabeça e pescoço. A apropriação da ciência da BIA como ferramenta para o desenvolvimento dessas novas tecnologias significa um avanço que permite aos profissionais da saúde pensar nos cuidados antes de ocorrer complicações. Proporcionando qualidade de vida ao paciente e maior adesão e continuidade no tratamento, além de diminuir custos relacionados às intervenções.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

- Analisar o comportamento da impedância elétrica dos tecidos biológicos em pacientes tratados com radioterapia e sua associação com mucosite oral.

2.2 Objetivos Específicos:

- Avaliar se existe diferença na resistência elétrica dos tecidos radioinduzidos com os que não recebem radiação.
- Avaliar se o módulo da impedância pode ser preditor de mucosite oral, através de inteligência computacional.

3. PRODUTO CIENTÍFICO

Produto1: Tissue electrical parameters predicts oral mucositis in HNSCC patients: A diagnostic double-blind randomized controlled trial

Artigo submetido à Revista Oral Oncology

3.1 PRODUTO 1 - Tissue electrical parameters predict oral mucositis in HNSCC patients: A diagnostic accuracy double-blind randomized controlled trial

Tissue electrical parameters predict oral mucositis in HNSCC patients: A diagnostic accuracy double-blind randomized controlled trial

Gabriela Luize Guimarães Sanches¹, Agna Soares da Silva Menezes¹, Laércio Ives Santos⁴, Cristina Paixão Durães¹, Larissa Lopes Fonseca¹, Marcelo Perim Baldo³, Thais de Oliveira³ Faria, Luciano Alves de Araújo Andrade⁶, Sérgio Henrique Sousa Santos⁴, Alfredo Maurício Batista de Paula¹, Lucyana Conceição Farias¹, Marcos Flávio Silveira Vasconcelos D'Angelo² and André Luiz Sena Guimarães^{1,3,6#}

¹Department of Dentistry, ²Department of Computer Science and Department of Physiopathology³, Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

⁴Instituto Federal do Norte de Minas Gerais, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

⁵Institute of Agricultural Sciences, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

⁶Dilson Godinho Hospital, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

Corresponding author:

André Luiz Sena Guimarães

Universidade Estadual de Montes Claros. Hospital Universitário Clemente Faria. Laboratório de Pesquisa em Saúde, 562 Av. Cula Mangabeira Santo Expedito. Montes Claros, MG. Brazil Zip code: 39401-001

E-mail: andreluizquimaraes@gmail.com

Acknowledgements

This study was supported by grants from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). Dr. Guimarães, Dr. D'Angelo, Dr. Santos and Dr. de Paula are research fellows of the CNPq. Dr Farias is research fellow of FAPEMIG.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest: The authors deny any conflicts of interest related to this study.

Objective:

Oral Mucositis (OM) is a substantial adverse effect of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treatment. As such, the purpose of the current study was to investigate if first changes in tissue electrical parameters are useful to estimate the development of OM in HNSCC patients under radiation therapy (RT).

Methods:

The current study was a double-blind prospective diagnostic randomized controlled cohort study that followed STARD guidelines. A total of 860 patients were assessed for eligibility, and 135 patients were enrolled in the study. The double blinding was performed, and neither the patients nor care providers knew about the measured parameters. Case (N=75) and control (N=60) groups were enrolled in the study. The primary outcome was changed in local tissue electrical parameters. The secondary outcome was the appearance of OM grade II, III, or IV. The variables, impedance module, resistance, reactance, phase angle, and capacitance, were analyzed in comparison with the standard gold by the curve (ROC). Predictive indicators and classifications should be filled by the definition of areas under the curve and then compared.

Results:

The groups did not differ in demographic and clinical characteristics. RT increased the local impedance module, resistance, reactance, and phase angle. However, RT reduced the local tissue capacitance. ROC demonstrated that the local impedance module and resistance present higher specificity than other parameters. Moreover, it was demonstrated that the evaluation of conductive parameters (impedance module, resistance, reactance, phase angle, and capacitance) in the first week of RT correlates with future measures.

Conclusions:

Local tissue electrical parameters measured at the first RT week are a useful tool to predict oral mucositis.

Introduction

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is severe neoplasia associated with lifestyle [1-4] and individual factors [5-9]. The HNSCC is treated with surgery, radiation therapy (RT), or chemotherapy (CT) alone or combined according to staging [10, 11]. Also, HNSCC treatment is associated with relevant sequelae for patients [12, 13]. Moreover, HNSCC treatment is generally associated with high costs for patients [14].

The HNSCC treatment collateral effects are painful and difficult to handle [15, 16]. Oral mucositis (OM), dry mouth, sticky saliva, swallowing solid foods, and loss of sense of taste are frequent complications of HNSCC treatment [17]. OM is graded according to the severity in four grades [18, 19]. OM grade two is associated with pain, but patients maintain the eating capacity. OM grades 3 and four directly interfere with patient food intake [17]. There is no test to estimate OM.

Many physiological processes are associated with the electrical activity [20]. The measurement of electrical parameters is useful to differentiate tissues and the pathological process [21-25]. Impedance (Z) is an expression of the opposition that a system offers to an alternating electric current [26]. Resistance (R) is a measure of the extent to which a substance opposes the movement of electrons among its atoms [26]. Reactance (X) is the amount of energy that a circuit stores [26]. When an alternate current passes through a body that contains reactance, the energy is giving by an electric field, in which case the reactance is capacitive (denoted $-jX_C$) [26]. Reactance is conventionally multiplied by the positive square root of -1 , which is the imaginary unit number called the j operator, to express Z as a complex number of the form $R - jX_C$ (when the reactance is capacitive) [26]. The impedance Z can also be expressed in the form of the impedance module ($|Z|$) and phase angle (θ), where $|Z| = \sqrt{R^2 + X^2}$ and $\theta = \tan^{-1} \left(\frac{X}{R} \right)$ [26]. The capacitive reactance is given by $X_C = \frac{1}{2\pi f C}$, where f is the frequency of the alternating current and C is the capacitance. The ratio of the change in an electric charge in a system to the corresponding change in its electric potential is defined as capacitance [26]. The electric parameters of the tissues are different and might be useful to quantify the proportion of a tissue [21-24]. A majority of the studies have attempted to investigate impedance in the biological process only [21-25, 27, 28]. For example, the impedance module and phase angle are widely used to evaluate body adiposity [29] or even to detect neoplasm [25]. RT promotes changes in tissue concentrations of free radicals [30]. Consequently, tissue electrical parameters are altered during RT [31]. However, no study has attempted to evaluate the local changes in the impedance module, resistance, reactance, phase angle, and capacitance caused by RT. Additionally, there is no information about tissue electrical parameters and OM. Considering all these facts, the current study aimed to investigate if first changes in tissue electrical parameters are useful to estimate the development of OM in HNSCC patients under RT.

Patients and methods

Ethical approval

All performed procedures were conducted by the ethical standards of the institutional and national research committees, the 1964 Helsinki declaration, and its later amendments, or comparable ethical standards. Ethical approval for this study (Number 80731617.0.0000.5146) was obtained from the Institutional Review Board. The study was also registered in the National Clinical Trials Network (UTN: U1111-1214-7398/ RBR-7yygb2). Data were collected at Dilson Godinho Hospital in Brazil from March 2017 to July 2018. The trial protocol can be assessed at <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>, and the ethical approval can be assessed at <http://plataformabrasil.saude.gov.br/>.

Compliance with ethical standards

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Study design

The current study was a double-blind prospective diagnostic randomized controlled cohort study [32]. The study followed the Standards for Reporting Diagnostic accuracy studies (STARD) [33].

Sample size calculation, allocation concealment, and blinding

The sample calculation was based on the service data and literature [34, 35]. According to previous studies and our service data, squamous-cell carcinoma constitutes 90% of all oral malignant neoplasia, so the sample size calculation was performed to achieve an alpha of 0.05, beta of 0.05, and study power of 0.95. Sample size calculation used the previously described parameters [35]. A total of 860 patients were assessed for eligibility, and 135 patients were enrolled in the study. The allocation concealment was performed by a researcher who did not know the cancer staging or the proposed cancer treatment.

Additionally, the study recruiter and the researcher involved with statistical analysis were not care providers. The following sampling randomization was adopted. The random allocation sequence was not performed for the study recruiter. The allocation ratio was (1:1,25). The double blinding was performed, so neither patients nor care providers knew about the measured parameters. The data were collected during 2017 March and 2018 July at Hospital Dilson de Quadros Godinho, located at Montes Claros city, state of Minas Gerais, Brazil.

Groups

Two groups of patients were enrolled in the study for purposes of comparisons of data related to the local, and systemic tissue electric parameters (impedance module, resistance, reactance, phase angle, and capacitance) were collected.

The case group (n = 75) was comprised of patients with HNSCC. The inclusion criteria for the case group included adults older than 18 years of both sexes, with confirmed histopathological diagnosis of squamous cell carcinoma of base of tongue, malignant neoplasms of other or unspecified parts of tongue, malignant neoplasms of other or unspecified parts of tongue, unspecified, squamous cell carcinoma of gum, squamous cell carcinoma of floor of mouth, squamous cell carcinoma of palate,

squamous cell carcinoma of other or unspecified parts of mouth, squamous cell carcinoma of tonsil, squamous cell carcinoma of oropharynx, squamous cell carcinoma of piriform sinus, squamous cell carcinoma of hypopharynx and variants and squamous cell carcinoma of other or ill-defined sites on lip, oral cavity, or pharynx, and in treatment with RT exclusively or RT associated with CT. The criteria for the exclusion of patients was patients who were previously submitted to RT in head and neck, presented with OM during the enrollment, used a pacemaker, or rejected being part of this study.

The control group (N=60) was formed by patients who were treated with RT in the prostate, urinary system organs, anus, breast, and cervix uteri. The inclusion criteria for the control group included adults (more than 18 years old) of both sexes, confirmed histopathological of malignant neoplasms of prostate, adenocarcinoma of prostate, malignant neoplasm metastasis in other or unspecified urinary system organs, carcinoma in situ of prostate, malignant neoplasms of penis, unspecified, squamous cell carcinoma in situ of mucocutaneous epithelium of penis, other specified malignant neoplasms of anus and anal canal, squamous cell carcinoma of cervix uteri, adenocarcinoma of cervix uteri, malignant neoplasms of oesophagus, unspecified, ductal carcinoma in situ of breast, other specified malignant neoplasms of breast, and unspecified carcinoma of unspecified site in treatment with RT exclusively or RT associated with CT. The criteria for exclusion included patients who were previously submitted to RT in head and neck, presented with OM during the enrollment, used a pacemaker, or rejected being part of this study.

Follow-up

The case group (n=75) was followed during the RT treatment (approximately 60 days) once a week. In the case of OM presence, the treatment was implemented as described before [18, 19].

Outcomes

The primary outcome was changed in local tissue electrical parameters (impedance module, resistance, reactance, phase angle, and capacitance). The characteristics for identifying the outcome include changes to the local tissue electrical parameter values. The method of detection includes reading tissue resistance through specific equipment. The examination was done weekly during the RT treatment (60 days).

The secondary outcome was the appearance of OM grade II, III, or IV. The characteristics for identifying the secondary outcome were previously described [18, 19]. Briefly, the presence of pain and the clinical presence of mucositis lesions were the main characteristics. The detection method was the clinical examination. The examination was done weekly during the treatment of RT (60 days).

Measured parameters

Systemic tetrapolar bioimpedance was evaluated as described before [24, 28, 29]. Briefly, a calibrated Bioelectrical Impedance Analysis Analyzer Unit (RJL Systems, Quantum BIA 101Q, Clinton Township, Michigan, EUA) electrical current (400 mA), high frequency (50 kHz), and 0,1 ohms were used to measure bioimpedance. Electrodes (Electrodes MSGST-06, Medico Electrodes International, Uttar Pradesh, India) were inserted in the hand, wrist, foot, and ankle and always on the right side of the body. The local tetrapolar bioimpedance was evaluated bilaterally using nose wing and Targus (Camper's plane) as the reference. Both local systemic tissue

electric parameters were evaluated in an environment with adequate temperature in clean and healthy skin. The patient was held in a supine position on a nonconductive surface, with arms separated from the trunk at an angle of 30° and legs at 45°. Patients were instructed to stop exercising, visiting saunas, and drinking alcohol and caffeine 8 hours prior to the procedure, to sustain from eating or drinking anything 1 hour before the procedure, to empty the bladder before the examination, and remove all metallic objects from the body, such as jewelry, rings, bracelets, watches, and the like [24, 28, 29]. In both systemic or local bioimpedance, the wires that generate the electric current were inserted in distal electrodes. Also, wires that detect voltage drop were inserted in the proximal. The vectors of resistance (R) and reactance (Xc) were used to determine mathematical equations useful for the government of the phase angle ($\theta = \tan^{-1}(Xc/R)$), impedance module ($Z = \sqrt{R^2 + X^2}$), and capacitance ($Xc = 1/(2\pi * f * C)$).

Statistical analysis

For continuous variables, Kolmogorov Smirnov and the Shapiro-Wilk tests were carried out to evaluate data distribution. After the definition of the data distribution, an appropriate test was conducted. These analyses revealed that the data were non-parametrically distributed; therefore, the Mann-Whitney test was performed. All statistical analyses were performed with PASW® v 18.0 for Windows®. The results had statistical significance at $p < 0.05$.

The variables, impedance module, resistance, reactance, phase angle, and capacitance were analyzed in comparison with the standard gold by the curve (ROC). The definition of areas should fill predictive indicators and classifications under the curve. The significance of each analysis was increased by 95%. Data were applied through MedCalc Statistical Software version 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). Chi-square test was applied for the statistical analysis of differences between groups.

Results

Clinical and demographic characteristics of case and control groups

The case group comprised 75 patients (60 men and 15 women) aged between 38 and 90 years (mean=63.15, SD=11.64). Regarding family income, 70 (55.10%) patients of the case group received less than two Brazilian minimum wages (491.75 dollars) per month. Most patients (N=65, 88%) had not completed elementary school (9 years of study). All patients in this group underwent RT, and 51 (68%) received more than 64 Gy during the RT. The control group comprised 60 patients (50 men and ten women) aged between 36 and 94 years (mean=69.32, SD=12.94). The family income of the 57 (95%) patients of the control group was lower than two Brazilian minimum wages (491.75 dollars) per month. Only six patients (10%) had completed elementary school (9 years of study). Similar to the case group, 41 (68.33%) received more than 64 Gy. The groups did not differ in demographic and clinical characteristics (Table 1). The flow diagram of the study is presented in Figure 1.

Radiation therapy changes local tissue resistance

The tissues' electric resistance properties were evaluated based on the variables impedance module, resistance, reactance, phase angle, and capacitance [24, 28, 29]. In the current study, irradiated and non-irradiated tissues presented differences regarding electric resistance properties. RT increased local impedance module, resistance, reactance, and phase angle (Fig 2 A-D). On the other hand, RT reduced the local tissue capacitance (Fig 2 E). Also, differences were observed in systemic reactance, phase angle, and capacitance (Fig 2 H-J). On the other hand, no changes in systemic impedance module and resistance were observed (Fig 2 G and H). These results suggest that local impedance module and resistance present higher specificity than other parameters.

Local tissue resistance parameters indicate oral mucositis grade

ROC curve was performed to identify the cutoff of impedance module, resistance, reactance, phase angle, and capacitance (13.15, 13, 4, 12 and 6.37×10^{-7} respectively) associated with OM (Fig 3 A-F). The local impedance module and resistance present higher specificity than other parameters.

The values of the impedance module, resistance, reactance, phase angle, and capacitance measured at the first RT week are essential to predict OM (Table 2). Moreover, it was demonstrated that the evaluation of conductive parameters (impedance module, resistance, reactance, phase angle, and capacitance) in the first week of RT correlates with future measures (Table 2).

Discussion

HNSCC is an aggressive neoplasm considered to be a relevant public health issue [36], specifically for developing countries [34]. HNSCC treatment modalities are surgery, RT, and CT [10]. Surgery, RT, and CT might be combined depending on the TNM classification [10, 11]. HNSCC treatment is associated with essential sequelae such as OM, radiodermatitis, and xerostomia [18, 19, 37]. The incidence of severe OM can be responsible for interruptions in RT [19]. RT interruption interferes in RT fraction regimen [38] and consequently culminates in a decrease of local control rate and reduced survival [39, 40]. Strategies to prevent oral mucositis include cryotherapy [41], low-level laser therapy [42], and two-phase intensity-modulated RT [43]. Despite the benefits, the inclusion of procedures might represent an increase in treatment cost and consequently make the treatment unaffordable [44]. So, the development of tools to personalize the treatment at low cost is urgent [45]. Currently, there is no consensus marker to identify OM development. The current study aimed to use initial tissue electrical parameters to estimate oral mucositis in HNSCC patients under RT. The main limitation of the current study was to be performed in one center. Unicenter studies generally present a lower number and a variety of patients. At the same time, the current study used two groups with similar clinical and demographic characteristics.

Most of the studies of tissue electrical parameters in HNSCC used only bioimpedance and focused on the evaluation of the body composition [22, 27]. Recently a study tried to find an associated between the status of hydration and systemic impedance and OM [31]. Interesting enough, authors [31] only evaluated the systemic impedance. Significant tissue electrical parameters such as resistance, reactance, phase angle, and capacitance are not evaluated in the literature [22, 27, 31]. In the current study, the local measure of impedance module resistance, reactance, phase angle, and capacitance were changed for RT. In vitro studies demonstrated that cellular electrical changes might be used to build a model to study healing [21]. Here it was observed that all local tissue electric parameters were useful to differentiate the case from the control. Moreover, the values of the electrical tissue parameters measured in the first week of RT predicted the future values. Also, the electrical tissue parameters evaluated were associated with mucositis in the next weeks. Local tissue electrical parameters could be useful for doctors to more frequently follow-up with those patients with increased risk.

HNSCC is a neoplasm that has hypoxic areas [6, 46, 47]. However, it was demonstrated that RT reduces the levels HIF-1 α , miR-210, and LDH in vivo and in vitro [48]. It is well known that RT promotes ischemia/reperfusion conditions [30]. In the current study, the local impedance module, resistance, reactance, and phase angle were higher in the irradiated anatomical sites. The contrary was observed with a local capacitance, which reduced with RT. The divergence in capacitance was expected because, by definition, impedance is directly proportional to frequency, whereas capacitance is inversely proportional to frequency. In corroboration with the current study, it was observed that under ischemia and ischemia/reperfusion conditions, there was an increase in the impedance parameters [23].

In conclusion, local tissue electrical parameters measured at the first RT week are a useful tool to predict oral mucositis.

Legends

Table 1 – The clinical characteristics of the case and control groups

No significant p values were observed. Abbreviations: RT, radiation therapy. 2 Brazilian minimum wages (491.75 dollars). Elementary school (9 years of study).

Table 2 – Electrical parameters are related to Oral mucositis

The significant p values are in bold font.

Figure 1 – Flow diagram

Figure 2 – Systemic and Local electrical parameters in case and control groups

The black bars represent the Case group, whereas the white bars represent the control group. The bar charts represent the means (white for group control and black for the group with the case) and the error bars represent the standard deviation. The bars indicate significant p values.

Figure 3 – Standard gold, by the curve (ROC) of electrical parameters

Standard gold, by the curve for impedance module, resistance, reactance, phase angle, and capacitance (A-E respectively)

Supplementary material:

STARD checklists

References

- [1] De Paula AM, Souza LR, Farias LC, Correa GT, Fraga CA, Eleuterio NB, et al. Analysis of 724 cases of primary head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with a focus on young patients and p53 immunolocalization. *Oral oncology*. 2009;45:777-82.
- [2] Marques-Silva L, Farias LC, Fraga CA, de Oliveira MV, Cardos CM, Fonseca-Silva T, et al. HPV-16/18 detection does not affect the prognosis of head and neck squamous cell carcinoma in younger and older patients. *Oncology letters*. 2012;3:945-9.
- [3] Fonseca-Silva T, Farias LC, Cardoso CM, Souza LR, Carvalho Fraga CA, Oliveira MV, et al. Analysis of p16(CDKN2A) methylation and HPV-16 infection in oral mucosal dysplasia. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology*. 2012;79:94-100.
- [4] de Oliveira Poswar F, de Carvalho Fraga CA, Gomes ES, Farias LC, Souza LW, Santos SH, et al. Protein expression of MMP-2 and MT1-MMP in actinic keratosis, squamous cell carcinoma of the skin, and basal cell carcinoma. *International journal of surgical pathology*. 2015;23:20-5.
- [5] Pinheiro UB, Fraga CA, Mendes DC, Farias LC, Cardoso CM, Silveira CM, et al. Fuzzy clustering demonstrates that codon 72 SNP rs1042522 of TP53 gene associated with HNSCC but not with prognoses. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2015;36:9259-65.
- [6] Fraga CA, de Oliveira MV, de Oliveira ES, Barros LO, Santos FB, Gomez RS, et al. A high HIF-1 α expression genotype is associated with poor prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma patients. *Oral oncology*. 2012;48:130-5.
- [7] Fonseca-Silva T, Oliveira MV, Fraga CA, Farias LC, Gomes EP, Barros LO, et al. DNMT3B (C46359T) polymorphisms and immunoexpression of DNMT3b and DNMT1 proteins in oral lichen planus. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology*. 2012;79:18-23.
- [8] Farias LC, Fraga CA, De Oliveira MV, Silva TF, Marques-Silva L, Moreira PR, et al. Effect of age on the association between p16CDKN2A methylation and DNMT3B polymorphism in head and neck carcinoma and patient survival. *International journal of oncology*. 2010;37:167-76.
- [9] Domingos PL, Farias LC, Pereira CS, das Gracias Pena G, Reis TC, Silva RR, et al. Leptin receptor polymorphism Gln223Arg (rs1137101) in oral squamous cell carcinoma and potentially malignant oral lesions. *SpringerPlus*. 2014;3:683.
- [10] Mendenhall WM, Dagan R, Bryant CM, Fernandes RP. Radiation Oncology for Head and Neck Cancer: Current Standards and Future Changes. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2019;31:31-8.
- [11] Almulla A, Noel CW, Lu L, Xu W, O'Sullivan B, Goldstein DP, et al. Radiologic-Pathologic Correlation of Extranodal Extension in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: Implications for Future Editions of the TNM Classification. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2018;102:698-708.
- [12] Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE, van Tulder MW, Leemans CR, Kramer MH, 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. *Clinical nutrition*. 2013;32:671-8.
- [13] de Almeida CM, de Jesus SF, Poswar Fde O, Gomes ES, Fraga CA, Farias LC, et al. Increasing demonstration of angiogenic markers in skin neoplastic lesions. *Pathology, research and practice*. 2016;212:101-5.
- [14] Wissinger E, Griebisch I, Lungershausen J, Foster T, Pashos CL. The economic burden of head and neck cancer: a systematic literature review. *PharmacoEconomics*. 2014;32:865-82.
- [15] Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2003;14:213-25.

- [16] Campos L, Simoes A, Sa PH, Eduardo Cde P. Improvement in quality of life of an oncological patient by laser phototherapy. *Photomedicine and laser surgery*. 2009;27:371-4.
- [17] Lalla RV, Treister N, Sollecito T, Schmidt B, Patton LL, Mohammadi K, et al. Oral complications at 6 months after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral diseases*. 2017;23:1134-43.
- [18] Soares RG, Farias LC, da Silva Menezes AS, de Oliveira ESCS, Tabosa ATL, Chagas PVF, et al. Treatment of mucositis with combined 660- and 808-nm-wavelength low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, and use of analgesics: a parallel, single-blind, two-arm controlled study. *Lasers in medical science*. 2018.
- [19] Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Frontiers in oncology*. 2017;7:89.
- [20] Odell M. The human body as an electric circuit. *Journal of clinical forensic medicine*. 1997;4:1-6.
- [21] Wei M, Zhang Y, Li G, Ni Y, Wang S, Zhang F, et al. A cell viability assessment approach based on electrical wound-healing impedance characteristics. *Biosensors & bioelectronics*. 2019;124-125:25-32.
- [22] Stegel P, Kozjek NR, Brumen BA, Strojjan P. Bioelectrical impedance phase angle as indicator and predictor of cachexia in head and neck cancer patients treated with (chemo)radiotherapy. *European journal of clinical nutrition*. 2016;70:602-6.
- [23] Pena-Mercado E, Garcia-Lorenzana M, Arechaga-Ocampo E, Gonzalez-De la Rosa CH, Beltran NE. Evaluation of HIF-1 α and iNOS in ischemia/reperfusion gastric model: bioimpedance, histological and immunohistochemical analyses. *Histology and histopathology*. 2018;33:815-23.
- [24] Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, et al. Bioelectrical impedance analysis--part II: utilization in clinical practice. *Clinical nutrition*. 2004;23:1430-53.
- [25] Tosi AL, Campana LG, Dughiero F, Forzan M, Rastrelli M, Sieni E, et al. Microscopic histological characteristics of soft tissue sarcomas: analysis of tissue features and electrical resistance. *Medical & biological engineering & computing*. 2017;55:1097-108.
- [26] Tipler PAPA, Mosca G. *Physics for scientists and engineers : with modern physics*. 6th ed ed: Palgrave Macmillan; 2008.
- [27] Malecka-Massalska T, Mlak R, Smolen A, Morshed K. Bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in detecting malnutrition among newly diagnosed head and neck cancer patients. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2016;273:1299-305.
- [28] Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition*. 2004;23:1226-43.
- [29] Pena GdG, Silva RRV, Pereira MM, Maritns TCR, Farias LC, Gomes ESB, et al. Interleukin-1 β (rs1143634) polymorphism and adiposity traits in Quilombolas. *Meta Gene*. 2017;13:78-84.
- [30] Nahum AE. The radiobiology of hypofractionation. *Clinical oncology*. 2015;27:260-9.
- [31] Brzozowska A, Mlak R, Golebiowski P, Malecka-Massalska T. Status of hydration assessed by bioelectrical impedance analysis: a valuable predictive factor for radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2018.
- [32] Rohrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M. Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international*. 2009;106:262-8.
- [33] Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ open*. 2016;6:e012799.
- [34] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136:E359-86.
- [35] Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. Boston: Brooks/Cole, Cengage Learning; 2011.
- [36] Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2016;91:386-96.
- [37] Speksnijder CM, van der Glas HW, van der Bilt A, van Es RJ, van der Rijt E, Koole R. Oral function after oncological intervention in the oral cavity: a retrospective study. *Journal of oral and*

maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2010;68:1231-7.

[38] Biswal BM. Current trends in the management of oral mucositis related to cancer treatment. The Malaysian journal of medical sciences : MJMS. 2008;15:4-13.

[39] Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, Coia L, Mohiuddin M, Fu KK, et al. Interruptions adversely affect local control and survival with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of the upper respiratory and digestive tracts. New evidence for accelerated proliferation from Radiation Therapy Oncology Group Protocol 8313. Cancer. 1992;69:2744-8.

[40] Peters LJ, O'Sullivan B, Giralt J, Fitzgerald TJ, Trotti A, Bernier J, et al. Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02.02. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28:2996-3001.

[41] Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. The Cochrane database of systematic reviews. 2015:CD011552.

[42] Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2013;21:333-41.

[43] Zhang HH, D'Souza WD. A Treatment Planning Method for Better Management of Radiation-Induced Oral Mucositis in Locally Advanced Head and Neck Cancer. Journal of medical physics. 2018;43:9-15.

[44] Lomas J, Claxton K, Martin S, Soares M. Resolving the "Cost-Effective but Unaffordable" Paradox: Estimating the Health Opportunity Costs of Nonmarginal Budget Impacts. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2018;21:266-75.

[45] Sonis ST. Genomics, personalized medicine, and supportive cancer care. American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 2015:9-16.

[46] de Carvalho Fraga CA, Farias LC, Jones KM, Batista de Paula AM, Guimaraes ALS. Angiotensin-Converting Enzymes (ACE and ACE2) as Potential Targets for Malignant Epithelial Neoplasia: Review and Bioinformatics Analyses Focused in Oral Squamous Cell Carcinoma. Protein and peptide letters. 2017;24:784-92.

[47] Domingos PLB, Souza MG, Guimaraes TA, Santos ES, Farias LC, de Carvalho Fraga CA, et al. Hypoxia reduces the E-cadherin expression and increases OSCC cell migration regardless of the E-cadherin methylation profile. Pathology, research and practice. 2017;213:496-501.

[48] de Souza MG, de Jesus SF, Santos EM, Gomes ESB, de Paulo Santiago Filho A, Santos EMS, et al. Radiation Therapy Reduced Blood Levels of LDH, HIF-1alpha, and miR-210 in OSCC. Pathology oncology research : POR. 2018.

Table 1- The clinical characteristics of the case and control groups

| The clinical characteristics of the case and control groups | | | | | | |
|---|-------|---------|---------|---------|-------|----------------|
| | Case | | Control | | Total | <i>p</i> Value |
| | N | % | N | % | N | |
| Radiation Therapy Dose | | | | | | |
| Igual of less than 64 Gy | 24 | 55.8% | 19 | 44.2% | 43 | |
| More than 64 Gy | 51 | 55.4% | 41 | 44.6% | 92 | 0.967 |
| Distant metastasis (M) | | | | | | |
| M0 | 18 | 51.4% | 17 | 48.6% | 35 | |
| M1 | 1 | 50,00% | 1 | 50,00% | 2 | |
| MX | 56 | 57.1% | 42 | 42.9% | 98 | 0.833 |
| Sex | | | | | | |
| Male | 60 | 54.5% | 50 | 45.5% | 110 | |
| Female | 15 | 60,00% | 10 | 40,00% | 25 | 0.62 |
| Age (years) | | | | | | |
| Range | 38-90 | | 36-94 | | | |
| Mean (SD) | 63.15 | (11.64) | 69.32 | (12.94) | | NA |
| Family Income | | | | | | |
| < 2 minimum wages | 70 | 55.1% | 57 | 44.9% | 127 | |
| > 2 minimum wages | 5 | 62.5% | 3 | 37.5% | 8 | 0.684 |
| Schooling | | | | | | |
| None | 18 | 43.9% | 23 | 56.1% | 41 | |
| Incomp. Elementary school | 48 | 63.2% | 28 | 36.8% | 76 | |
| Complete Elementary school | 4 | 36.4% | 4 | 63.6% | 11 | |
| Complete High school / Incomplete Higher Education | 5 | 71.4% | 2 | 28.6% | 7 | 0.148 |

Table 2 - Electrical parameters are related to Oral mucositis

| Grade II Oral mucositis | | Cutoff | | P Value |
|-------------------------|-----|--------|--------|---------|
| Impedance module | | ≤13.15 | >13.15 | |
| Oral mucositis | Yes | 9 | 53 | 0.0001 |
| | No | 44 | 29 | |
| Resistance | | ≤13 | >13 | 0.0001 |
| Oral mucositis | Yes | 14 | 48 | |
| | No | 52 | 21 | |
| Reactance | | ≤4 | >4 | 0.0001 |
| Oral mucositis | Yes | 30 | 32 | |
| | No | 68 | 5 | |
| Phase angle | | ≤12 | >12 | 0.0001 |
| Oral mucositis | Yes | 27 | 35 | |
| | No | 63 | 10 | |
| Capacitance | | | | 0.0001 |
| Oral mucositis | Yes | 36 | 26 | |
| | No | 6 | 67 | |
| Oral mucositis Grade | | Cutoff | | P Value |
| Impedance module | | ≤13.15 | >13.15 | |
| | 0 | 44 | 23 | 0.0001 |
| | 2 | 8 | 49 | |
| | 3 | 1 | 9 | |
| | 4 | 0 | 1 | |
| Resistance | | ≤13 | >13 | 0.0001 |
| | 0 | 52 | 15 | |
| | 2 | 13 | 44 | |
| | 3 | 1 | 9 | |
| | 4 | 0 | 1 | |
| Reactance | | ≤4 | >4 | 0.0001 |
| | 0 | 65 | 2 | |
| | 2 | 27 | 30 | |
| | 3 | 6 | 4 | |
| | 4 | 0 | 1 | |
| Phase angle | | ≤12 | >12 | 0.0001 |
| | 0 | 61 | 6 | |
| | 2 | 24 | 33 | |
| | 3 | 5 | 5 | |
| | 4 | 0 | 1 | |
| Capacitance | | | | 0,0001 |
| | 0 | 37 | 30 | |
| | 2 | 5 | 52 | |
| | 3 | 0 | 10 | |
| | 4 | 0 | 1 | |

Figure 1 – Flow diagram

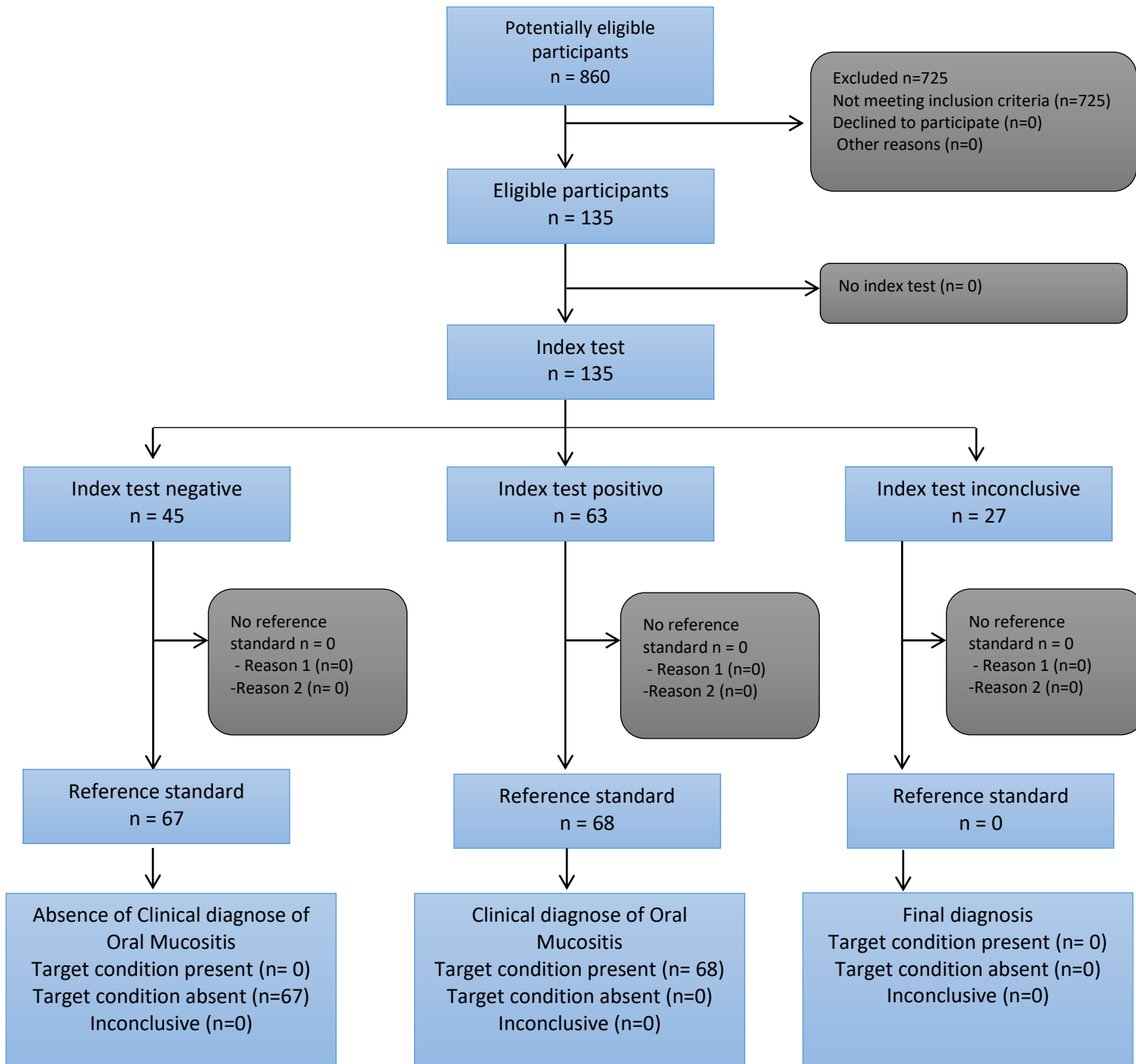


Figure 2 – Systemic and Local electrical parameters in case and control groups

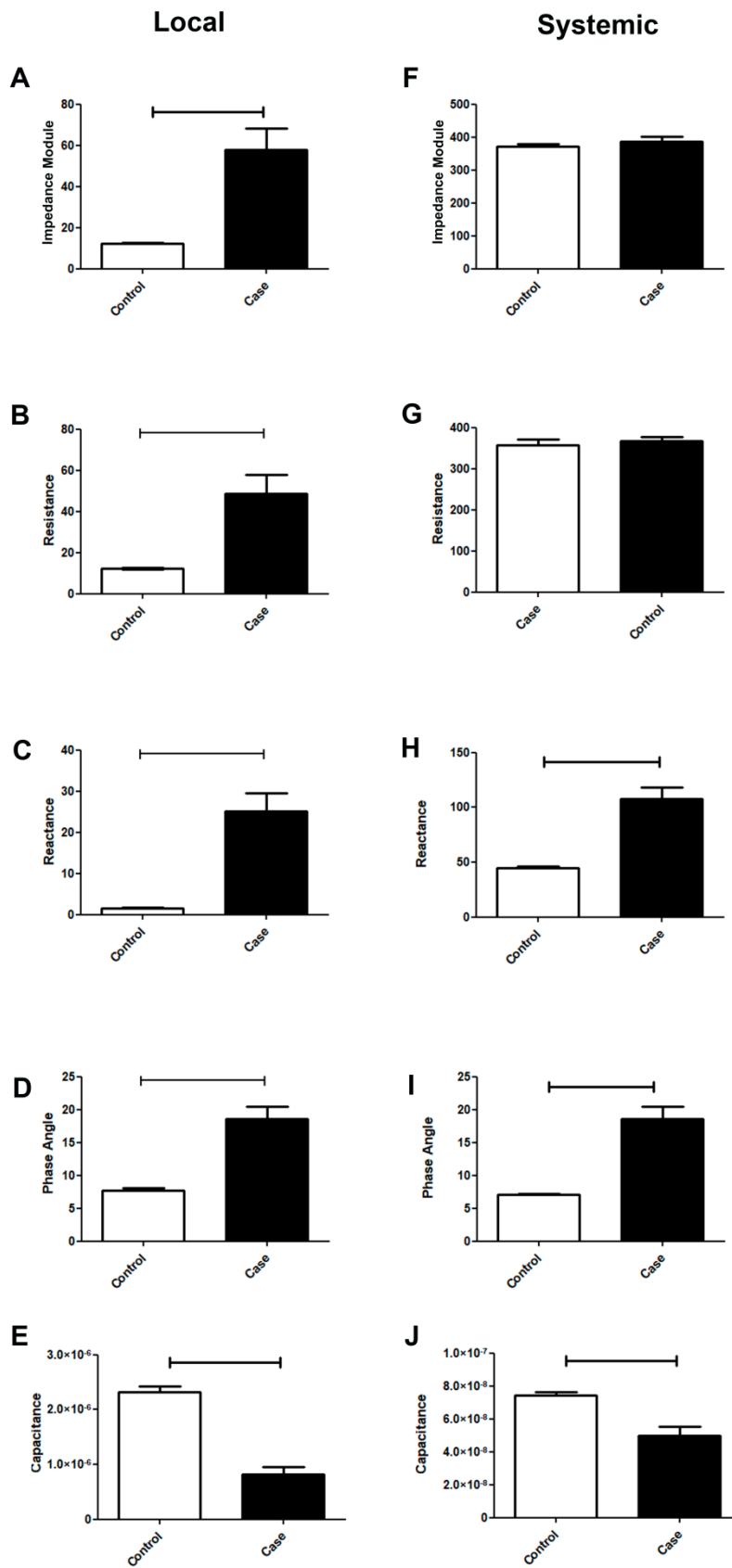
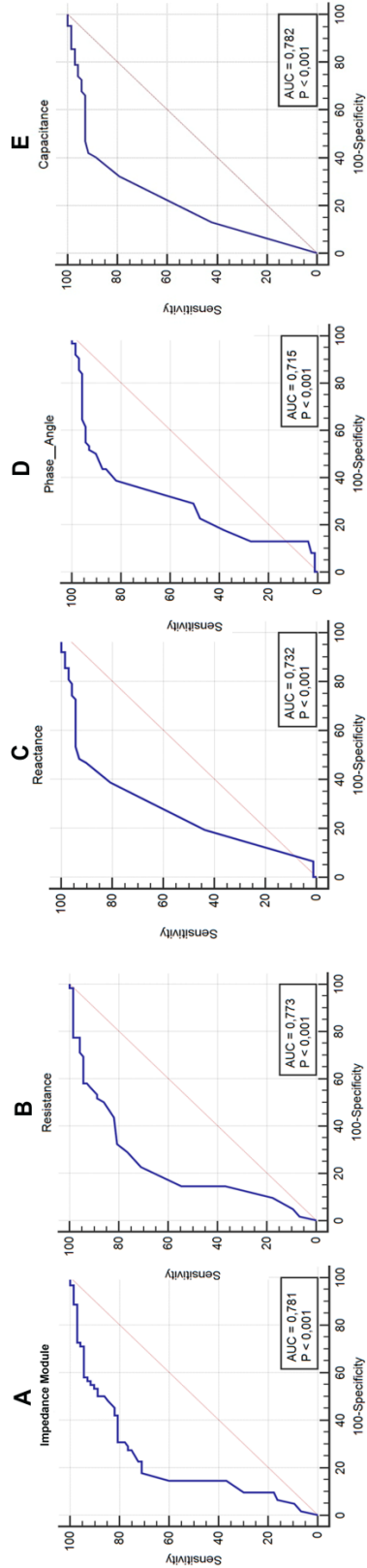


Figure 3 – Standard gold, by the curve (ROC) of electrical parameters



F

| Receiver Operating Characteristic (ROC) | | | | | |
|---|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Impedance module | Resistance | Reactance | Phase angle | Capacitance |
| Area under the Roc Curve (AUC) | 0.781 | 0.773 | 0.732 | 0.715 | 0.782 |
| 95% Confidence level P (Area=0.5) | 0.702 - 0.848 | 0.693 - 0.841 | 0.649 - 0.804 | 0.631 - 0.789 | 0.703 - 0.849 |
| Significance level P (Area=0.5) | 0.001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |
| Sensitivity | 71% | 71% | 93% | 88% | 92% |
| Specificity | 82% | 77% | 53% | 56% | 58% |
| Cut off | 13.15 | 13 | 4 | 12 | 0.000000637 |

Supplementary material: STARD checklists

| Section & Topic | No | Item | Reported on page # |
|---------------------------------|------------|--|--------------------|
| TITLE OR ABSTRACT | | | |
| | 1 | Identification as a study of diagnostic accuracy using at least one measure of accuracy (such as sensitivity, specificity, predictive values, or AUC) | 1 |
| ABSTRACT | | | |
| | 2 | Structured summary of study design, methods, results, and conclusions (for specific guidance, see STARD for Abstracts) | 2 |
| INTRODUCTION | | | |
| | 3 | Scientific and clinical background, including the intended use and clinical role of the index test | 3 |
| | 4 | Study objectives and hypotheses | 3 |
| METHODS | | | |
| <i>Study design</i> | 5 | Whether data collection was planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study) | 5 |
| <i>Participants</i> | 6 | Eligibility criteria | 5-6 |
| | 7 | On what basis potentially eligible participants were identified (such as symptoms, results from previous tests, inclusion in registry) | 5-6 |
| | 8 | Where and when potentially eligible participants were identified (setting, location and dates) | 5 |
| | 9 | Whether participants formed a consecutive, random or convenience series | 5 |
| <i>Test methods</i> | 10a | Index test, in sufficient detail to allow replication | 7 |
| | 10b | Reference standard, in sufficient detail to allow replication | 6-7 |
| | 11 | Rationale for choosing the reference standard (if alternatives exist) | |
| | 12a | Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the index test, distinguishing pre-specified from exploratory | - |
| | 12b | Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the reference standard, distinguishing pre-specified from exploratory | 7 |
| | 13a | Whether clinical information and reference standard results were available to the performers/readers of the index test | 5 |
| | 13b | Whether clinical information and index test results were available to the assessors of the reference standard | - |
| <i>Analysis</i> | 14 | Methods for estimating or comparing measures of diagnostic accuracy | 7 |
| | 15 | How indeterminate index test or reference standard results were handled | 7 |
| | 16 | How missing data on the index test and reference standard were handled | 7 |
| | 17 | Any analyses of variability in diagnostic accuracy, distinguishing pre-specified from exploratory | 7 |
| | 18 | Intended sample size and how it was determined | 7 |
| RESULTS | | | |
| <i>Participants</i> | 19 | Flow of participants, using a diagram | 8 |
| | 20 | Baseline demographic and clinical characteristics of participants | 8 |
| | 21a | Distribution of severity of disease in those with the target condition | 8 |
| | 21b | Distribution of alternative diagnoses in those without the target condition | - |
| | 22 | Time interval and any clinical interventions between index test and reference standard | 8 |
| <i>Test results</i> | 23 | Cross tabulation of the index test results (or their distribution) by the results of the reference standard | 8 |

| | | | |
|--------------------------|----|---|---|
| | 24 | Estimates of diagnostic accuracy and their precision (such as 95% confidence intervals) | 8 |
| | 25 | Any adverse events from performing the index test or the reference standard | 8 |
| DISCUSSION | | | |
| | 26 | Study limitations, including sources of potential bias, statistical uncertainty, and generalisability | 9 |
| | 27 | Implications for practice, including the intended use and clinical role of the index test | 9 |
| OTHER INFORMATION | | | |
| | 28 | Registration number and name of registry | 5 |
| | 29 | Where the full study protocol can be accessed | |
| | 30 | Sources of funding and other support; role of funders | 1 |

STARD 2015

AIM

STARD stands for “Standards for Reporting Diagnostic accuracy studies”. This list of items was developed to contribute to the completeness and transparency of reporting of diagnostic accuracy studies. Authors can use the list to write informative study reports. Editors and peer-reviewers can use it to evaluate whether the information has been included in manuscripts submitted for publication.

Explanation

A **diagnostic accuracy study** evaluates the ability of one or more medical tests to correctly classify study participants as having a **target condition**. This can be a disease, a disease stage, response or benefit from therapy, or an event or condition in the future. A medical test can be an imaging procedure, a laboratory test, elements from history and physical examination, a combination of these, or any other method for collecting information about the current health status of a patient.

The test whose accuracy is evaluated is called **index test**. A study can evaluate the accuracy of one or more index tests. Evaluating the ability of a medical test to correctly classify patients is typically done by comparing the distribution of the index test results with those of the **reference standard**. The reference standard is the best available method for establishing the presence or absence of the target condition. An accuracy study can rely on one or more reference standards.

If test results are categorized as either positive or negative, the cross tabulation of the index test results against those of the reference standard can be used to estimate the **sensitivity** of the index test (the proportion of participants *with* the target condition who have a positive index test), and its **specificity** (the proportion *without* the target condition who have a negative index test). From this cross tabulation (sometimes referred to as the contingency or “2x2” table), several other accuracy statistics can be estimated, such as the positive and negative **predictive values** of the test. Confidence intervals around estimates of accuracy can then be calculated to quantify the statistical **precision** of the measurements.

If the index test results can take more than two values, categorization of test results as positive or negative requires a **test positivity cut-off**. When multiple such cut-offs can be defined, authors can report a receiver operating characteristic (ROC) curve which graphically represents the combination of sensitivity and specificity for each possible test positivity cut-off. The **area under the ROC curve** informs in a single numerical value about the overall diagnostic accuracy of the index test.

The **intended use** of a medical test can be diagnosis, screening, staging, monitoring, surveillance, prediction or prognosis. The **clinical role** of a test explains its position relative to existing tests in the clinical pathway. A replacement test, for example, replaces an existing test. A triage test is used before an existing test; an add-on test is used after an existing test.

Besides diagnostic accuracy, several other outcomes and statistics may be relevant in the evaluation of medical tests. Medical tests can also be used to classify patients for purposes other than diagnosis, such as staging or prognosis. The STARD list was not explicitly developed for these other outcomes, statistics, and study types, although most STARD items would still apply.

DEVELOPMENT

This STARD list was released in 2015. The 30 items were identified by an international expert group of methodologists, researchers, and editors. The guiding principle in the development of STARD was to select items that, when reported, would help readers to judge the potential for bias in the study, to appraise the applicability of the study findings and the validity of conclusions and recommendations. The list represents an update of the first version, which was published in 2003.

More information can be found on <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard>.

CONCLUSÃO

O trabalho evidenciou que existe diferença nos parâmetros elétricos dos tecidos irradiados e não irradiados. Pacientes que receberam radiação na região da cabeça e pescoço e manifestaram OM, apresentaram parâmetros elétricos maiores do que os pacientes que não receberam radiação nessa região. No entanto, quando se compara as medidas sistêmicas observa-se que o módulo de impedância e a resistência são os únicos parâmetros que não apresentam diferença.

O ponto de corte associado à OM foi determinado para todas as variáveis, utilizando a curva ROC, que também determinou a sensibilidade e especificidade de todos os parâmetros analisados. O módulo de impedância e a resistência apresentam maior especificidade que os outros parâmetros. Ficou evidente que as avaliações dos parâmetros elétricos medidos na primeira semana de tratamento radioterápico correlacionam-se com futuras medidas e, por isso, pode ser uma importante ferramenta para prever OM. Mas claro novos estudos são necessários para aprimorar o método e difundir as vantagens do uso da bioimpedância no prognóstico de OM.

Embora não tenha sido comprovado, o estudo sugere que a RT conjugado, com informações obtidas no método proposto pode reduzir a incidência de OM, melhorar a qualidade de vida do paciente, aumentar a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, diminuir os custos do serviço de saúde e, sobretudo aumentar a sobrevida do paciente. A pesquisa apresenta limitações de evidências, especialmente por ser realizada em um único centro que geralmente apresenta menor número e variedade de pacientes. Ao mesmo tempo, o presente estudo aumentou o número da amostra ao utilizar dois grupos com características clínicas e demográficas semelhantes na tentativa de abranger maior número de casos.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. ABC do Câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. INCA Rio de Janeiro; 2011.
2. Sobin LH, Wittekind C, Eisenberg ALA, Rebelo PADP, Rebelo MS, Chalhub T. TNM: classificação de tumores malignos. TNM: classificação de tumores malignos 2004.
3. Guerra MR, Gallo CdM, Mendonça GA, Silva G. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Rev bras cancerol.* 2005;51(3):227-34.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Inca Rio de Janeiro; 2018.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. 2015.
6. Stewart BW, Wild C. World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2014:630.
7. Malecka-Massalska T, Smolen A, Zubrzycki J, Lupa K, Morshed K. Bioimpedance vector pattern in head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2012;63(1):101.
8. Colombo J, Rahal P. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cancerol.* 2009;55(2):165-74.
9. Colombo J. Identificação de genes diferencialmente expressos em câncer de laringe. 2007.
10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2005;55(2):74-108.
11. Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Current opinion in oncology.* 2009;21(3):194-200.
12. Schneider F, Pedrolo E, Lind J, Schwanke AA, Danski MTR. Prevenção e tratamento de radiodermatite: uma revisão integrativa. *Cogitare Enfermagem.* 2013;18(3).
13. Halter RJ, Hartov A, Poplack SP, Wells WA, Rosenkranz KM, Barth RJ, et al. Real-time electrical impedance variations in women with and without breast cancer. *IEEE transactions on medical imaging.* 2015;34(1):38-48.
14. Tirelli G, Gatto A, Nata FB, Bussani R, Piccinato A, Marcuzzo A, et al. Prognosis of oral cancer: a comparison of the staging systems given in the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2018;56(1):8-13.
15. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2017;67(2):93-9.
16. BRASIL M. Manual de Bases Técnicas da Oncologia–SIA/SUS-Sistema de Informações Ambulatoriais. Brasília: MS. SAS/DRAC/CGSI, 2015.
17. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists.* 2003;14(3):199-212.
18. Labbate R, Lehn CN, Denardin OVP. Efeito da clorexidina na mucosite induzida por radioterapia em câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69(3):349-54.
19. Figueiredo ALP, Lins L, Cattony AC, Falcão AFP. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2013;59(5):467-74.

20. Carvalho P, Jaguar G, Pellizzon A, Prado J, Lopes R, Alves F. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral oncology*. 2011;47(12):1176-81.
21. Chaveli-López B, Bagán-Sebastián JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2016;8(2):e201.
22. Peterson D, Boers-Doets C, Bensadoun R, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of oncology*. 2015;26(suppl_5):v139-v51.
23. Simões A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sá PHR, Cristófaró M, et al. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: Comparison between low and high/low power lasers. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2009;41(4):264-70.
24. Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Acta Medica Iranica*. 2013;51(3):157-62.
25. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4(4):277.
26. Grimnes S, Martinsen O. *Bioelectricity and bioimpedance basics: Academic*; 2008.
27. Brown BH. Electrical impedance tomography (EIT): a review. *Journal of medical engineering & technology*. 2003;27(3):97-108.
28. Bolfe VJ, Ribas SI, Monteiro MIL, Guirro RRJ. Comportamento da impedância elétrica dos tecidos biológicos durante estimulação elétrica transcutânea. *Revista Brasileira de fisioterapia*. 2007;11(2):153-9.
29. Grimnes S, Martinsen O. *Bioimpedance and bioelectricity basics*. 2000. Academic press.
30. Nyrén M, Hagströmer L, Emtestam L. On assessment of skin reactivity using electrical impedance. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;873(1):214-20.
31. Nicander I, Nyren M, Emtestam L, Ollmar S. Baseline electrical impedance measurements at various skin sites—related to age and sex. *Skin Research and Technology*. 1997;3(4):252-8.
32. Johnson DE, Hilburn JL, Johnson JR. *Fundamentos de análise de circuitos elétricos: Livros Tecnicos e Cientificos*; 1994.
33. Webster JG. *Wiley encyclopedia of electrical and electronics engineering: John Wiley New York*; 1999.
34. Arrhenius S. *Theories of Solutions*. 1912. Yale & Oxford University Press.
35. Rigaud B, Morucci J-P, Chauveau N. Bioelectrical impedance techniques in medicine. Part I: Bioimpedance measurement. Second section: impedance spectrometry. *Critical reviews in biomedical engineering*. 1996;24(4-6):257-351.
36. THOMASSET AL. *Bio-electrical impedance analysis*. 1997.
37. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226-43.
38. Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 1986;44(3):417-24.
39. Lainscak M, Keber I, Anker SD. Body composition changes in patients with systolic heart failure treated with beta blockers: a pilot study. *International journal of cardiology*. 2006;106(3):319-22.
40. Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, Grimaldi C, Rossi GA, Michelassi C. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1996;50(6):2103-8.
41. Mattar J. Bioimpedância, reatância e resistência: parâmetros bio-físicos úteis em suporte nutricional e medicina intensiva. *R Metab Nutr*. 1995;2(2):58-61.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento livre e esclarecido para participação em pesquisa

Título da pesquisa: Alteração da resistência elétrica tecidual como marcador das alterações teciduais causadas pela radioterapia.

Instituição promotora: Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES
Coordenador: André Luiz Sena Guimarães

Atenção: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, metodologia/procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Também caracteriza os procedimentos alternativos que estão disponíveis a você e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

1-Objetivo:

Este projeto tem o objetivo de avaliar a resistência elétrica tecidual como marcador de complicações durante o tratamento radioterápico.

2-Metodologia/procedimentos

Para tanto será necessário realizar os seguintes procedimentos:

- Responder aos questionários sobre o perfil do paciente (idade, sexo, renda, escolaridade), sobre a sua história de saúde e doença (tabagista, alcoólatra, data do diagnóstico), e, sobre a qualidade de vida relacionada à mucosite, depressão ansiedade ao início e término do tratamento.
- Submeter-se às medidas de bioimpedância semanalmente durante todo o tratamento de radioterapia.

3-Justificativa

Baseada na gravidade do CCECP, na importância das radiodermatites e mucosites como complicações mais frequentes e até deletérias da radioterapia, bem como na lacuna do conhecimento sobre a prevenção dessas feridas, este estudo justifica-se na necessidade evidenciar o impacto do uso da bioimpedância na prevenção dessas lesões no paciente portador do CCECP..

4- Benefícios

Como benefício foi previsto detecção precoce das radiodermatites e mucosites e tratamento precoces, diminuição da dor, melhora da cicatrização nas lesões e maior precisão do prognóstico. Corroborando a diminuição dos riscos da interrupção do tratamento oncológico em portadores de câncer de cabeça e pescoço.

5- Desconfortos e riscos

A aplicação da Bioimpedância não causa dor ou qualquer desconforto ao sujeito.

6-Danos

Não existe histórico de risco de danos, no entanto, caso ocorra qualquer desconforto ou dano, deverá ser imediatamente comunicado ao responsável (André Luiz Sena Guimarães), pelos telefones (38) 32298180 ou 32298103, para notificação de acontecimentos e recebimento de orientação e/ ou atendimento, se necessário.

7- Metodologia/procedimentos alternativos disponíveis

As coletas das medidas de bioimpedância não trazem nenhum risco de danos e não causam qualquer tipo de desconforto ao paciente.

8-Confidencialidade das informações

Durante toda a execução do projeto você estará resguardado e terá garantida a confidencialidade dos dados fornecidos. Sendo que os mesmos serão utilizados apenas para esta pesquisa.

9- Compensação/indenização

Não haverá nenhum tipo de benefício financeiro para o participante e/ou pesquisador.

10- Consentimento:

Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram sanadas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para participar desta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste consentimento.

| | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|-------|
| _____ | _____ | _____ |
| Nome do participante | Assinatura do participante | Data |
| _____ | _____ | _____ |
| Nome da testemunha | Assinatura da testemunha | Data |
| _____ | _____ | _____ |
| Nome do coordenador da pesquisa | Assinatura do coordenador da pesquisa | Data |

ENDEREÇO DO PESQUISADOR:

Rua Santa Madalena, 80, Apto 302, Montes Claros/MG. CEP:39400-632.

TELEFONE: 3229-8180/ 8003

Apêndice B – Formulário Anamnese do paciente

FORMULÁRIO ANAMNESE DO PACIENTE

Formulário destinado à coleta de dados de pacientes oncológicos em tratamento radioterápico com complicação de mucosites e radiodermatites. Que NÃO cabeça e pescoço.

Nome *

Texto de resposta curta

Código de identificação do paciente: *

Texto de resposta longa

Sexo: *

Masculino

Feminino

Data de Nascimento/Idade: *

Mês, dia, ano



Escolaridade: *

Nenhuma

Ensino Fundamental Incompleto

Ensino Fundamental Completo

Ensino Médio Completo/superior incompleto

Ensino Superior

Renda Familiar Mensal

Até 2 salários mínimos

2 a 4 salários mínimos

4 a 10 salários mínimos

Tabagismo *

- Nunca fumou
- Tabagista
- Ex tabagista (mais de um ano sem fumar)

Se Tabagista:

Fumante, descrever há quanto tempo: _____, número de cigarros/dia: _____, tipo de cigarro.

Texto de resposta curta

.....

Etilismo: *

- Nunca bebeu
- Etilista
- Ex etilista (mais de um ano sem beber)

Se etilista:

Etilista, descrever há quanto tempo: _____, número de doses/dia: _____, tipo de bebida:

- Destilada
- Fermentada

Ingestão nociva de álcool:

O consumo recomendável de bebida alcoólica diário é de até uma dose para mulher e duas para homem. O Ministério da Saúde considera como consumo nocivo de bebidas alcoólicas (quatro ou mais doses para mulheres e cinco ou mais doses para homens em uma única ocasião, nos últimos 30 dias). Fonte: (WHO, INCA, BRASIL, 2011).

- Menor que a dose máxima recomendada pelo MS
- Maior que a dose máxima recomendada pelo MS
- Maior que a dose recomendada e menor que a nociva
- Maior que a dose nociva

Tipo de Câncer:

Texto de resposta longa

.....

CID:

Texto de resposta longa

T

T0

T1

T2

T3

T4

Tx

N

N0

N1

N2

N3

Nx

M

M0

M1

Mx

Data do Diagnóstico:

Mês, dia, ano



Protocolo Radioterápico:

RADIOTERAPIA

Dose:Texto de resposta curta
.....**Número de sessões previstas:**Texto de resposta curta
.....**Intervalo entre as sessões:**Texto de resposta curta
.....**Tratamento Adjuvante**

- Cirúrgico. Tipo de cirurgia: _____
- Quimioterápico
- Cirúrgico (_____) e quimioterápico

Protocolo Quimioterápico

Em caso de quimio com tratamento adjuvante, responder a seguir:

- QUIMIOTERAPIA

Tipo de medicamento utilizado:Texto de resposta curta
.....**Número de sessões previstas:**Texto de resposta curta
.....**Intervalo entre as sessões:**Texto de resposta curta
.....**Data Início do tratamento RT**

Mês, dia, ano



...

Data Início do tratamento QT

Mês, dia, ano



Aparelho RT

Cobalto

Acelerador Linear

TIPO RT

2D

3D

Pergunta

Option 1

Apêndice C- Ficha de acompanhamento do paciente

FICHA ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE**Código do paciente**

Sua resposta _____

Data

Data

dd/mm/aaaa _____

Sessão da RT

Sua resposta _____

R Sistêmica ANTES RT

Sua resposta _____

X Sistêmica ANTES RT

Sua resposta _____

R Local ANTES RT

Sua resposta _____

X Local ANTES RT

Sua resposta _____

R Sistêmica DEPOIS RT

Sua resposta _____

X Sstêmica DEPOIS RT

Sua resposta _____

R Local DEPOIS RT

Sua resposta _____

X Local DEPOIS RT

DOR

- SIM
- NÃO

Mucosite

- SIM
- NÃO

Grau Mucosite

- I
- II
- III
- IV

Radiodermatite

- SIM
- NÃO

Grau Radiodermatite

- I
- II
- III
- IV

Candida

- SIM
- NÃO

ANEXOS

Anexo A - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alteração da resistência elétrica tecidual como marcador das alterações teciduais causadas pela radioterapia.

Pesquisador: André Luiz Sena Guimarães

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 80731617.0.0000.5146

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.536.161

Apresentação do Projeto:

A evolução no tratamento radioterápico permitiu um avanço na destruição do tumor e consequente melhoria da doença, mas não ainda, a proteção total dos tecidos saudáveis. Portanto, o desafio que permanece é encontrar mecanismos que aperfeiçoem a prevenção de feridas em pacientes submetidos à radioterapia. A pesquisa tem como objetivo usar a avaliação da resistência elétrica tecidual como marcador de complicações durante o tratamento radioterápico. Será conduzida com coleta dos dados por meio de questionários: Anamnese do paciente, Questionário para avaliação da qualidade de vida relacionado a mucosite, Inventário de depressão e ansiedade. Para a Coleta da bioimpedância o modelo mais comumente utilizado é o tetrapolar, no qual se usam quatro eletrodos aplicados à mão, ao pulso, ao pé e ao tornozelo, e então uma

corrente elétrica é aplicada aos eletrodos-fonte (distais) e a queda da voltagem, devido à impedância, é detectada pelos eletrodos proximais. As medidas serão coletadas semanalmente, antes e depois da radioterapia, com o aparelho QUANTUM BIA-101Q da R.J.L. Systems, o paciente deve estar deitado em decúbito dorsal, em superfície não condutora, os braços devem estar separados do tronco em um ângulo de 30° e pernas a 45°. Além do posicionamento dos eletrodos citado anteriormente, eles serão posicionados no plano de camper bilateralmente.

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Profº Darcy Rib
Bairro: Vila Mauricéia **CEP:** 39.401-089
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8180 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** smelocosta@gmail.com

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 2.536.161

Objetivo da Pesquisa:

Usar a avaliação da resistência elétrica tecidual como marcador de complicações durante o tratamento radioterápico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por se tratar de um método não invasivo, indolor de fácil execução não apresenta riscos conhecidos ao paciente. Em situação de desconforto ou danos será comunicado ao pesquisador responsável para resolução do problema.

Benefícios:

Este estudo, analisará as alterações elétricas teciduais dos paciente submetidos a radioterapia com o surgimento das mucosites e radiodermatites, avaliando o impacto desse procedimento na detecção, dessas lesões tóxicas resultantes do procedimento radioterápico, bem como atuar na prevenção dessas feridas, impactando na qualidade de vida do portador de CCECP.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante na área da saúde, para avaliação da resistência elétrica tecidual como marcador de complicações durante o tratamento radioterápico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Apresentação de relatório final por meio da plataforma Brasil, em "enviar notificação".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto respeita os preceitos éticos da pesquisa em seres humanos, sendo assim somos favoráveis à aprovação do mesmo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|----------------|-----------------------------|------------|-------|----------|
| Informações | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P | 07/02/2018 | | Aceito |

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Profª Darcy Rib
Bairro: Vila Mauricéa **CEP:** 39.401-089
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8180 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** smelocosta@gmail.com