TÍTULO: GLÂNDULAS SALIVAIRES TUBÁRIAS: MAPEAMENTO MOLECULAR POR PET/CT COM PSMA E A PREVENÇÃO DA IATROGENIA INVOLUNTÁRIA EM RÁDIO-ONCOLOGIA

Henrique Sanglard Silva Martins – Aluno da Faculdade de Medicina de Juiz de Fora (FAME/UNIPAC)
Pietro Mainenti – Docente da Faculdade de Medicina de Juiz de Fora (FAME/UNIPAC)

RESUMO

O reconhecimento fisiológico e anatômico das glândulas salivares tubárias, mapeadas de forma inédita em 2020, deflagrou uma reestruturação conceitual na rádio-oncologia contemporânea. Historicamente ocultas devido às limitações turgenciais *post-mortem* e à isodensidade estrutural em tomografias e ressonâncias magnéticas, essas estruturas maciças e funcionais foram desveladas exclusivamente mediante a propedêutica molecular por PET/CT com ligantes de PSMA. O presente capítulo de livro, estruturado como uma pesquisa qualitativa exploratória de base bibliográfica (2020-2026), objetiva consolidar o impacto clínico deste achado na prevenção da iatrogenia involuntária. A irradiação inadvertida do *torus tubarius* em vigência de tratamentos oncológicos de cabeça e pescoço correlaciona-se com altas taxas de morbidade tardia, notadamente disfagia faríngea e xerostomia de componente mucoide. Os resultados da revisão demonstram que a inclusão dessas glândulas nos protocolos de delineamento de Órgãos em Risco (OAR) durante o planejamento de Radioterapia com Intensidade Modulada (IMRT) reduz a toxicidade tecidual sem comprometer o controle locorregional da doença. Conclui-se que a transição de um "achado de imagem" para uma diretriz terapêutica obrigatória demanda a padronização volumétrica internacional e a condução de ensaios clínicos randomizados para chancelar a preservação profilática da qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Glândulas Salivares Tubárias; Radioterapia de Intensidade Modulada; Antígeno de Membrana Específico da Próstata; Xerostomia; Iatrogenia.

1. INTRODUÇÃO

A consolidação da anatomia topográfica e estrutural do trato aerodigestivo superior repousou, durante séculos, sobre paradigmas morfológicos consolidados pela literatura médica (Standring, 2016). Desde as descrições pioneiras do arcabouço faríngeo, o compêndio científico estabeleceu consensualmente que o sistema fisiológico de produção salivar humano era constituído invariavelmente por três pares de glândulas salivares maiores (as parótidas, as submandibulares e as sublinguais) suplementadas por um contingente difuso de aproximadamente mil glândulas salivares menores incrustadas ao longo da mucosa e submucosa orofaríngeas (Mudry, 2018). O mapeamento anatômico clássico sustentou a base do raciocínio semiológico, cirúrgico e, mais recentemente, rádio-oncológico. Contudo, essa premissa estrutural abrigava um profundo "ocultamento anatômico" na topografia póstero-lateral da nasofaringe, uma região historicamente interpretada como desprovida de aglomerados glandulares macroscópicos de relevância clínica (Mancuso, 2010; Standring, 2016).

O conceito de ocultamento anatômico, neste contexto, não deriva de dimensões microscópicas, mas, sim, de uma limitação intrínseca aos métodos de imagem estrutural de base morfológica (Hermans, 2012). A Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM) padecem de uma "cegueira semiológica" na transição craniofacial profunda quando confrontadas com tecidos mucoglandulares planos e desprovidos de uma cápsula fascial fibrosa

delimitante (Garg et al., 2018). Pela ausência de planos de clivagem nítidos, o parênquima glandular oculto mimetiza a densidade radiológica do tecido adenoideano adjacente e da musculatura constritora superior da faringe. A ruptura dessa barreira propedêutica e a superação da obscuridade anatômica exigiram uma mudança de modalidade investigativa: a transição da morfologia pura para a imagem molecular funcional de alta precisão (Maurer et al., 2016).

O salto paradigmático ocorreu mediante a aplicação da Tomografia por Emissão de Pósitrons acoplada à Tomografia Computadorizada (PET/CT) utilizando ligantes radiomarcados do Antígeno de Membrana Específico da Próstata (PSMA). O PSMA, uma glicoproteína transmembrana com atividade de glutamato carboxipeptidase II, apresenta uma densa superexpressão fisiológica basal não apenas no tecido prostático mas, proeminentemente, nas células seromucosas das glândulas salivares e lacrimais (Afshar-Oromieh et al., 2013). A observação incidental de uma captação ávida, simétrica e bilateral com alta intensidade de sinal no recesso nasofaríngeo dorsal, especificamente sobre a cartilagem da tuba auditiva (historicamente Tuba de Eustáquio), culminou no marco científico de 2020 conduzido por Valstar e colaboradores (Valstar et al., 2020). A análise retrospectiva de exames moleculares, corroborada por dissecção cadavérica e reconstrução tridimensional, confirmou a existência de um novo par de estruturas macroscópicas, predominantemente compostas por ácinos mucosos com múltiplos ductos excretores e comprimento longitudinal médio de 4,0 centímetros, denominadas "glândulas salivares tubárias" (Valstar et al., 2020; Wu et al., 2021).

A elucidação destas glândulas não representou apenas uma mera atualização da taxonomia; ela desvelou uma grave lacuna iatrogênica latente na oncologia clínica. O tecido salivar é um órgão notoriamente radiossensível (Dirix et al., 2006). No manejo terapêutico de pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço, a Radioterapia com Intensidade Modulada (IMRT) exige a delimitação milimétrica de Órgãos em Risco (OAR - *Organs at Risk*) nos softwares de planejamento computacional para prevenir a toxicidade tecidual (Nutting et al., 2011). Pelo simples fato de não existirem nos atlas anatômicos até 2020, as glândulas tubárias constituíam uma variável ausente na otimização da radioterapia (Sparrow et al., 2021). Como consequência, esta região sofria irradiação não intencional com doses ablativas superiores à sua tolerância fisiológica, resultando em fibrose estromal e falência acinar (Valstar et al., 2021).

Esta iatrogenia involuntária correlaciona-se estatisticamente de forma robusta e dose-dependente com a incidência de xerostomia tardia (boca seca severa) e disfagia de fase faríngea, em pacientes oncológicos, após 12 a 24 meses de seguimento clínico (Eisbruch et al., 1999; Valstar et al., 2021). A destruição do revestimento mucoso lubrificante secretado pelas glândulas tubárias prejudica a patência da tuba auditiva e o transporte do bolo alimentar impactando, de forma deletéria e frequentemente irreversível, a qualidade de vida dos sobreviventes ao câncer (Mierzwa et al., 2022).

Diante da premissa de que a irradiação inadvertida de uma estrutura funcional outrora desconhecida se mostra como vetor de toxicidades crônicas graves, levanta-se o problema de pesquisa que orienta o presente capítulo: como a integração das glândulas salivares tubárias aos protocolos de imagem e radioterapia pode reconfigurar as diretrizes de preservação tecidual em oncologia? Para responder a esse questionamento, o objetivo geral deste trabalho foca na fundamentação fisiopatológica, anátomo-radiológica e no impacto prognóstico das glândulas salivares tubárias, chamando atenção para uma iatrogenia radioterápica involuntária. Para tanto, estabelecem-se os seguintes objetivos específicos: descrever detalhadamente o contexto histórico e a arquitetura micro e macroscópica que levaram ao ocultamento e subsequente descoberta das glândulas; analisar o mecanismo fisiológico de captação de radiotraçadores no

exame de PET/CT com PSMA que viabilizou o mapeamento estrutural; e discutir a obrigatoriedade da inclusão da região do *torus tubarius* como Órgão em Risco (OAR) nos algoritmos contemporâneos de tratamento radioterápico para neoplasias de cabeça e pescoço.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Arquitetura Topográfica e Relações Milimétricas

As glândulas salivares tubárias representam o epítome do tecido secretor submucoso não encapsulado. Topograficamente, se alojam na parede póstero-lateral da nasofaringe, ancoradas ao tecido conjuntivo da fáscia faringobasilar (Standring, 2016; Valstar et al., 2020). Macroscopicamente, o parênquima exibe uma conformação discretizada e plana, com uma extensão longitudinal média de 4,0 cm (variando de 3,9 a 4,7 cm) e espessura estritamente milimétrica (1 a 3 mm), drapejando sobre o *torus tubarius*, uma proeminência cartilaginosa da porção medial da tuba auditiva (Wu et al., 2021).

As coordenadas espaciais em 3D destas glândulas revelam uma íntima e inseparável relação com o arcabouço miocartilaginoso local. Em seu vetor póstero-superior, o tecido glandular projeta-se em direção ao recesso faríngeo lateral (Fossa de Rosenmüller). Em seu vetor ântero-inferior, as células acinares mantêm contato direto com o ventre do músculo elevador do véu palatino (Lombardi et al., 2022). Esta proximidade não é um mero achado de dissecção; ela confere à glândula uma função biomecânica de lubrificação sob demanda, na qual a contração muscular, durante a deglutição, comprime passivamente a rede ductal ejetando as mucinas na fenda faríngea (Valstar et al., 2020; Lombardi et al., 2022).

A distinção anátomo-fisiológica deste complexo torna-se evidente quando submetida à análise comparativa com as glândulas salivares maiores clássicas, conforme sumarizado na Tabela 1.

Tabela 1: *Análise Comparativa Morfofuncional do Sistema Salivar Humano.*
(Fonte: Elaborada pelos autores, baseada em Standring, 2016 e Valstar et al., 2020)

Estrutura Glandular	Volume/ Massa Média	Tipo de Secreção Predominante	Encapsulamento Fascial	Topografia Primária
Parótida	15 – 30 g	Serosa Pura	Presente (Fáscia Parotídea)	Fossa Retromandibular
Submandibular	7 – 10 g	Sero-Mucosa (Mista)	Presente (Incompleto)	Trígono Submandibular
Sublingual	2 – 3 g	Muco-Serosa (Mista)	Ausente	Assoalho Oral Anterior
Tubária	Discretizado / Milimétrico	Mucosa (com ácinos seromucosos)	Ausente	Parede Nasofaríngea Póstero-Lateral

2.2. Microarquitetura e Automação Neurovegetativa

O delineamento funcional das glândulas tubárias é validado pela sua complexa transição histológica. O epitélio de revestimento superficial nasofaríngeo é o respiratório clássico (pseudoestratificado cilíndrico ciliado). Contudo, a lâmina própria adjacente abriga invaginações ductais que culminam em unidades secretoras profundas. Colorações por Hematoxilina-Eosina (HE) revelam uma predominância maciça de ácinos mucosos, intercalados por grupamentos seromucosos funcionais (Valstar et al., 2020; Lombardi et al., 2022).

O perfil imunohistoquímico destas células comprova sua alta especialização. O tecido exibe forte positividade para a Citoqueratina 7 (CK7), um marcador intracelular característico de epitélios ductais secretores, além de uma superexpressão de Aquaporinas (canais hídricos transmembrana) tipo 5 na membrana apical, viabilizando o efluxo osmótico rápido de fluidos (Lombardi et al., 2022).

Para que esta estrutura seja categorizada como um órgão funcional verdadeiro, exige-se a comprovação de sua via secretomotora. A inervação autonômica parassimpática das glândulas tubárias não é errática, mas segue uma rota reflexa estrita (Standring, 2016). As fibras pré-ganglionares originam-se no núcleo salivatório superior (tronco encefálico), cursam pelo nervo petroso maior e fazem sinapse obrigatória no gânglio pterigopalatino. As fibras pós-ganglionares alcançam o parênquima tubário por meio do nervo faríngeo (ramo do nervo maxilar - NC V2). Esta conexão prova que a glândula responde a estímulos reflexos sistêmicos, e não apenas à exsudação local passiva (Valstar et al., 2020; Standring, 2016).

2.3. Propedêutica por Imagem Molecular e Cinética Enzimática

O salto da microscopia para a detecção radiológica baseia-se na cinética do Antígeno de Membrana Específico da Próstata (PSMA). Bioquimicamente, o PSMA não é exclusivo da próstata; trata-se da enzima transmembrana NAALADase (Glutamato Carboxipeptidase II). Nas glândulas tubárias, a NAALADase é superexpressa na membrana luminal dos ácinos secretórios (Afshar-Oromieh et al., 2013; Maurer et al., 2016). O seu papel biológico primário em epitélios saudáveis envolve a clivagem do dipeptídeo N-acetil-L-aspartil-L-glutamato (NAAG).

O diagnóstico por imagem molecular explora essa afinidade cinética. Quando o radiofármaco ^{68}Ga-PSMA-11 é administrado por via intravenosa, seu análogo ureico liga-se de forma covalente e irreversível ao domínio catalítico extracelular da NAALADase (Maurer et al., 2016). A intensidade dessa captação é mensurada pelo *Standardized Uptake Value max* (SUVmax).

O gradiente fisiológico de SUVmax no tecido salivar é o principal fator de diagnóstico diferencial em PET/CT (Afshar-Oromieh et al., 2013; Valstar et al., 2020):

- **Parótidas:** Alta densidade de NAALADase; SUVmax médio entre 10.0 e 20.0.
- **Submandibulares:** SUVmax oscilando entre 11.0 e 18.0.
- **Glândulas Tubárias:** Apresentam o limiar de captação tecidual específica, com SUVmax médio isolado e reprodutível de 4.0 a 6.0.

Em contraste absoluto, a mucosa nasofaríngea adjacente não secretora exibe captação de fundo insignificante (SUVmax < 2.0), isolando o tecido tubário como uma entidade macroscópica luminescente e bem delimitada (Valstar et al., 2020; Wu et al., 2021).

2.4. Radiobiologia Salivar e a Falha do Modelo LKB

A integração destes conceitos culmina na elucidação da falha terapêutica na rádio-oncologia clássica. A vulnerabilidade do tecido salivar à radiação ionizante decorre de sua resposta apoptótica interfásica primária (Dirix et al., 2006). Enquanto ácinos serosos puros (parótida) sofrem morte celular rápida (dependente de p53 e de peroxidação lipídica da membrana) em doses ínfimas, os ácinos mucosos e seromucosos das glândulas tubárias exibem tolerância marginalmente superior, mas sucumbem irreversivelmente quando expostos a doses fracionadas cumulativas superiores a 40 Gy (Eisbruch et al., 1999; Valstar et al., 2021).

A quantificação da toxicidade radioterápica baseia-se na Modelagem de Probabilidade de Complicação de Tecidos Normais (NTCP - *Normal Tissue Complication Probability*). O padrão-ouro preditivo para a xerostomia baseia-se na equação estabelecida por Lyman, Kutcher e Burman (Lyman, 1985; Kutcher & Burman, 1989):

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{t} e^{\frac{-x^2}{2}}\, dx$$

Onde o limite superior de integração t é definido por:

$$t = \frac{D_{eff} - TD_{50}}{m \cdot TD_{50}}$$

Neste modelo (Lyman, 1985), D_{eff} é a dose efetiva homogênea, TD50 é a dose de tolerância para 50% de probabilidade de complicação no órgão de risco, e m é a inclinação da curva de resposta à dose.

A falha sistêmica na prevenção da disfagia e xerostomia tardias repousava na variável volumétrica primária. Por não constarem nos atlas anatômicos, as glândulas tubárias nunca foram delineadas como Órgãos em Risco (OAR) (Sparrow et al., 2021). Consequentemente, o cálculo da Dose Efetiva (D_{eff}) limitava-se aos histogramas dose-volume das parótidas e submandibulares. O modelo LKB previa um risco baixo (falso-negativo), ignorando a ablação actínica completa (depósito superior a 60 Gy no volume alvo primário de tumores de base de crânio) sobre a topografia do *torus tubarius* (Valstar et al., 2021). A iatrogenia, portanto, não advinha de uma falha matemática da equação LKB original (Lyman, 1985), mas da inserção de dados anatômicos incompletos anatômico que desconsiderava a fisiologia secretora nasofaríngea (Valstar et al., 2021; Mierzwa et al., 2022).

3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

3.1 Caracterização da Pesquisa e Justificativa Epistemológica

O presente capítulo se classifica como uma pesquisa exploratória de base bibliográfica e abordagem qualitativa, norteada pelos preceitos epistemológicos delineados por Gil (2022) e Marconi e Lakatos (2021). A eleição deste desenho metodológico não se constitui como uma simplificação investigativa, mas como uma imposição científica ditada pelo caráter emergente

do objeto de estudo. Dado que o reconhecimento formal das glândulas salivares tubárias se operou tardiamente, no ano de 2020, o escopo científico contemporâneo carece de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) prospectivos de longo prazo sobre o tema. Consequentemente, a compilação, o mapeamento sistemático e a síntese crítica do estado da arte disponível configuram a evidência científica primária (Nível de Evidência IIa/IIb, adaptado) necessária para estabelecer nexos causais e pavimentar a reconfiguração dos protocolos clínico-cirúrgicos (Gil, 2022).

3.2 Escopo e Cobertura das Bases de Dados

Para assegurar a abrangência e a reprodutibilidade da revisão bibliométrica, a varredura literária foi executada em um ecossistema de alta indexação científica, selecionando-se bases de dados mediante justificativas temáticas estritas:

- **PubMed/MEDLINE:** Utilizada por sua dominância global na literatura médica e indexação padronizada na área de rádio-oncologia.
- **Embase (Excerpta Medica database):** Incluída devido à sua alta sensibilidade no rastreio de estudos farmacológicos, cinética de radiofármacos (PSMA) e publicações de vanguarda provenientes de consórcios europeus.
- **Scopus (Elsevier):** Aplicada para garantir o cruzamento métrico de citações e capturar revisões de alto impacto, evitando a perda de publicações transversais.
- **LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde):** Inseridas propositalmente para mitigar vieses de localização geográfica e garantir a incorporação da produção técnico-científica emergente na América Latina.

3.3 Estratégia de Busca e Descritores Controlados

A engenharia de busca fundamentou-se na padronização vocabular internacional do *Medical Subject Headings* (MeSH - NLM/NIH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS - BIREME/OPAS). A estratégia operou-se mediante a combinação sintática de termos indexados e truncamentos (*), estruturada pela intersecção dos operadores booleanos AND (fator restritivo) e OR (fator inclusivo de sinonímia). A *string* de busca adotada foi configurada da seguinte forma:

("Tubarial Salivary Glands" OR "Tubarial Glands") AND ("Prostate-Specific Membrane Antigen" OR "PSMA" OR "Positron Emission Tomography Computed Tomography") AND ("Radiotherapy, Intensity-Modulated" OR "Xerostomia" OR "Deglutition Disorders")

Esta modelagem algorítmica assegurou a captura de produções que associassem, obrigatoriamente, a topografia anatômica em questão com a sua propedêutica molecular limitante e seus desfechos oncológicos radioterápicos.

3.4 Critérios de Elegibilidade (Inclusão e Exclusão)

A triagem dos manuscritos recuperados foi regida pelos postulados do *PRISMA 2020 Statement* (Page et al., 2021) e balizada pelas recomendações metodológicas do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (versão 6.4, 2023).

Definiu-se como critérios de inclusão: (I) Estudos originais (coortes retrospectivas, análises dosimétricas, estudos anatômicos em cadáveres e propedêutica de imagem) publicados estritamente no hiato temporal entre janeiro de 2020 e abril de 2026. A adoção do ano de 2020 é metodologicamente irrevogável por tratar-se do "ano zero" da descoberta descrita pela equipe do *Netherlands Cancer Institute*. (II) Artigos integralmente disponíveis nos idiomas inglês ou português, cujo desenho experimental se referisse, indubitavelmente, a amostras humanas.

Em contrapartida, os critérios de exclusão baniram da amostra: (I) Literatura cinzenta (relatórios técnicos não indexados), cartas ao editor desprovidas de dados empíricos e resumos de congressos (pela impossibilidade de avaliação estrutural do rigor metodológico). (II) Estudos de modelagem *in vitro* ou conduzidos primariamente em modelos veterinários sem correlação translacional comprovada. (III) Duplicatas algorítmicas entre as bases pesquisadas.

3.5 Método de Análise e Triagem de Conteúdo

A avaliação do acervo incluído afastou-se de uma leitura esquemática simples, sendo submetida a uma Análise de Conteúdo rigorosa, amparada nos referenciais teóricos de Bardin (2016) e Minayo (2014). Os achados empíricos transcritos foram categorizados sob uma matriz analítica tridimensional, que ditou a estrutura dialética do desenvolvimento teórico subsequente desta obra, subdividida nos seguintes eixos:

1. **Eixo Anatômico:** Agrupamento de dados referentes a coordenadas espaciais cadavéricas, morfometria, arquitetura ductal e imunofenotipagem celular (ex: expressão de biomarcadores histológicos).

2. **Eixo Dosimétrico:** Extração de variáveis matemáticas oriundas de *softwares* de planejamento de radioterapia, englobando cálculos de Histogramas Dose-Volume (DVH), dose efetiva limitante e índices de Probabilidade de Complicação de Tecidos Normais (NTCP).

3. **Eixo Clínico e Prognóstico:** Avaliação do impacto translacional mediante a mensuração de *endpoints* de toxicidade (classificação de disfagia mecânica e xerostomia grau II/III).

4. DESENVOLVIMENTO (RESULTADOS DA REVISÃO)

A descoberta das glândulas salivares tubárias deflagrou uma reestruturação sistêmica nos protocolos de imagem diagnóstica e de planejamento terapêutico (Sparrow et al., 2021). O desenvolvimento teórico a seguir detalha a progressão cronológica e científica que consolidou este tecido anatômico oculto em um órgão de risco (OAR) formal na rádio-oncologia moderna.

4.1 Confirmação Anatômica e Variabilidade Interindividual

A transição das glândulas tubárias de um mero "achado incidental de imagem" para uma estrutura macroscópica autônoma foi categoricamente fundamentada pelos estudos conduzidos no *Netherlands Cancer Institute* a partir de 2020 (Valstar et al., 2020). O desenho empírico

original exigiu uma metodologia mista, sobrepondo dados de imagem molecular *in vivo* (coorte retrospectiva de 100 pacientes oncológicos) com dissecção anatômica *in vitro* e reconstruções tomográficas tridimensionais (3D) (Valstar et al., 2020; Wu et al., 2021).

A análise geométrica desta coorte confirmou uma penetrância de 100%, isto é, todos os indivíduos da amostra apresentaram uma zona glandular bilateral e simétrica bem demarcada na região nasofaríngea póstero-lateral. O comprimento longitudinal médio estabelecido para o parênquima secretor foi de 4,0 centímetros, posicionado adjacentemente ao *torus tubarius* e adentrando o recesso faríngeo lateral (Valstar et al., 2020). É imperativo ressaltar que o contraste entre a anatomia observada em cadáveres e as avaliações com Ressonância Magnética de Alto Campo (RM 3T) demonstra que as modalidades estruturais clássicas subestimam grosseiramente as margens glandulares (Lombardi et al., 2022).

Em relação à variabilidade interindividual, investigações subsequentes em populações distintas não revelaram dimorfismo sexual clinicamente significativo ou variações atróficas idade-dependentes que anulassem a viabilidade funcional do órgão (Wu et al., 2021; Lombardi et al., 2022). O volume metabólico demonstrou correlação contínua mesmo sob alta resolução milimétrica. Contudo, do ponto de vista propedêutico, a topografia subepitelial impossibilita a delimitação volumétrica precisa e isolada das fáscias subjacentes sem o emprego de marcadores moleculares, o que direciona a prática clínica obrigatoriamente para a análise da expressão de receptores transmembrana (Afshar-Oromieh et al., 2013).

4.2 Mapeamento Funcional via PSMA-PET e Variabilidade do Sinal

O núcleo operacional que permitiu a caracterização das glândulas tubárias reside na biologia molecular do Antígeno de Membrana Específico da Próstata (PSMA), bioquimicamente designado como glutamato carboxipeptidase II (NAALADase) (Maurer et al., 2016). A visualização destas estruturas foi consolidada pela constatação de que as células seromucosas exibem uma altíssima densidade fisiológica apical dessa enzima (Afshar-Oromieh et al., 2013).

Na prática da propedêutica molecular, múltiplos radiotraçadores evidenciam esta hipercaptação. Destacam-se o ^{68}Ga-PSMA-11, frequentemente utilizado nas investigações pioneiras (Maurer et al., 2016), e os análogos fluorinados (^{18}F-DCFPyL e ^{18}F-PSMA-1007), cujos fótons de maior energia otimizam a resolução espacial. Em coortes rastreadas com ^{68}Ga-PSMA-11, o perfil cinético estabelece uma hierarquia de captação que funciona como calibração diagnóstica intrínseca para o rádio-oncologista (Valstar et al., 2020; Sparrow et al., 2021):

- **Sistema Maior Superior:** Glândulas parótidas e submandibulares frequentemente registram valores de captação padronizada máxima (SUVmax) elevados, com médias oscilando entre 10.0 e 20.0.

- **Sistema Intermediário Tubário:** As glândulas tubárias exibem um sinal metabólico claro e isolado do arcabouço musculoesquelético circundante, com SUVmax fisiológico frequentemente mensurado entre 4.0 e 6.0.

- **Fundo de Contraste Faringotubário:** A mucosa respiratória estritamente não secretora adjacente não expressa sinal relevante (SUVmax < 2.0), isolando perfeitamente a "assinatura em vírgula invertida" típica das glândulas tubárias.

No entanto, a aplicabilidade clínica deste achado requer a triagem de fatores de confusão metabólicos. A região nasofaríngea é um sítio frequente de respostas imunológicas secundárias, notadamente a hipertrofia do anel linfático de Waldeyer (tecido adenoideano) e nasofaringites crônicas (Garg et al., 2018). Infiltrações inflamatórias densas promovem uma indução local de neoangiogênese e aumento da permeabilidade capilar, mimetizando hipercaptação periférica e induzindo o médico ao erro de superestimar o volume do parênquima salivar durante a fase de contorno radiológico (Wu et al., 2021).

4.3 Diretrizes de Delineamento como Órgão em Risco (OAR)

A migração da morfologia teórica para a intervenção terapêutica exige a normatização dos contornos radiográficos, inserindo as glândulas tubárias nos catálogos de Órgãos em Risco (OAR) nos *softwares* de tratamento. Historicamente, os atlas de planejamento de Radioterapia com Intensidade Modulada (IMRT) ou Arcoterapia Volumétrica Modulada (VMAT), como os preconizados por consórcios da ESTRO (Sociedade Europeia de Radioterapia e Oncologia) e RTOG, estabeleciam protocolos rigorosos exclusivamente para a preservação das glândulas salivares maiores clássicas (Nutting et al., 2011; Brouwer et al., 2015). A inserção do complexo tubário reconfigura estes consensos vigentes (Sparrow et al., 2021).

A proposta fundacional delineia uma diretriz metodológica padronizada para a demarcação geométrica. O contorno inicia-se na base do crânio, envolvendo a topografia superior à cartilagem tubária (fossa de Rosenmüller), prolongando-se caudalmente ao longo do aspecto nasofaríngeo látero-posterior, preservando, em média, os 4,0 centímetros de glândulas predominantes (Valstar et al., 2020; Spencer et al., 2021). O desafio físico-médico reside na sobreposição de volumes. Em neoplasias de base de crânio ou tumores primários da nasofaringe (GTV - *Gross Tumor Volume*), onde as margens de segurança microscópica (CTV - *Clinical Target Volume*) englobam o retrofaríngeo superior, a prioridade máxima permanece a cobertura de dose curativa (Mierzwa et al., 2022). No entanto, em neoplasias de orofaringe, hipofaringe ou laringe supra-glótica, a inclusão do *torus tubarius* como zona de esquiva (avoidance zone) é clinicamente viável e recomendável sem que haja redução da probabilidade de controle locorregional da doença (Valstar et al., 2021).

4.4 Correlação Dosimetria-Desfecho e Modelagem Baseada em Evidências

O critério fundamental que classifica uma nova estrutura como órgão vital reside no seu impacto pós-ablativo. As glândulas tubárias consistem em uma zona altamente radiossensível de produção de glicoproteínas (mucinas) destinadas à lubrificação da região nasofaríngea (Dirix et al., 2006; Lombardi et al., 2022). O não reconhecimento da estrutura gerou a chamada iatrogenia radioterápica involuntária (Valstar et al., 2021).

A compilação de dados dosimétricos provenientes de ensaios oncológicos revela que a irradiação dessa área se associa, de forma dose-dependente, ao declínio na qualidade de vida (Beetz et al., 2012). Avaliações controladas evidenciam que depósitos cumulativos e médios (D_{mean}) sobre a topografia do *torus tubarius* superiores a 40 Gy excedem a Dose de Tolerância funcional tecidual, causando apoptose de progenitores seromucosos e necrose estromal irreversível (Eisbruch et al., 1999; Valstar et al., 2021).

Modelagens que aferem a Probabilidade de Complicação de Tecidos Normais (NTCP) atestam que a dose depositada nestas glândulas é um fator de risco independente para eventos adversos incapacitantes. Utilizando escalas validadas internacionalmente para mensuração de

morbidade, como o Questionário de Xerostomia (XQ) e o módulo para cabeça e pescoço da Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-H&N35) (Bjordal et al., 2000), demonstrou-se que a irradiação inadequada na topografia do *torus* deflagra altas pontuações para "boca seca" (xerostomia de componente mucoide) e "dificuldade de engolir" (disfagia mecânica de fase orofaríngea) iguais ou superiores ao Grau 2 (Valstar et al., 2021). Essa sequela tardia, persistente aos 12 e 24 meses pós-término da IMRT, ratifica que os prejuízos na lubrificação póstero-superior geram desdobramentos motores para toda a via aerodigestiva.

Em suma, a transição entre as curvas de NTCP antigas e modernas deve obrigatoriamente englobar a topografia tubária. Poupar estes novos ácinos desponta não apenas como um refinamento radiográfico incidental, mas como uma manobra fundamental de preservação e mitigação profilática de sequelas definitivas (Sparrow et al., 2021; Mierzwa et al., 2022).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Interpretação Integrada dos Achados: O Ocultamento Anatômico Secular

A quebra de paradigma gerada pela descoberta das glândulas tubárias transcende a mera atualização descritiva; ela impõe uma reflexão crítica sobre as ferramentas de validação do conhecimento médico. A literatura demonstra que a existência de tecido glandular menor e difuso na topografia faríngea já era documentada pelos tratados anatômicos clássicos (Standring, 2016). O erro conceitual, contudo, não estava na negação da presença de ácinos mucosos, mas na subestimação de sua organização estrutural: historicamente, não se havia estabelecido que esse tecido convergia para formar um órgão macroscópico, contínuo e funcionalmente indispensável para a homeostase da região tubária (Valstar et al., 2020).

A análise integrada deste ocultamento revela dois vetores de limitação histórica. O primeiro é inerente à dissecção cadavérica *post-mortem*, o padrão-ouro histórico para o mapeamento morfológico. O colapso turgencial hidrostático, a dessecação tecidual da mucosa respiratória e a retração das fáscias adjacentes após o óbito mimetizam as glândulas tubárias planas como simples pregas epiteliais atróficas (Garg et al., 2018). O segundo fator se refere à propedêutica de imagem in vivo: as características subepiteliais e a isodensidade em relação ao tecido adenoideano adjacente tornaram este parênquima invisível à Tomografia Computadorizada (TC) e à Ressonância Magnética (RM) (Hermans, 2012). Conclui-se, portanto, que a transição epistêmica só se materializou quando a medicina nuclear abandonou o rastreio morfológico em prol do mapeamento metabólico via PSMA-PET/CT, isolando a atividade secretora *in vivo* (Afshar-Oromieh et al., 2013; Maurer et al., 2016).

5.2. Limitações Epistemológicas e Técnicas da Literatura Atual

Embora o mapeamento das glândulas tubárias consolide um avanço irreversível, a análise rigorosa do estado da arte (2020-2026) exige a avaliação criteriosa de suas limitações metodológicas sistêmicas. O acervo científico disponível é predominantemente constituído por coortes retrospectivas unicêntricas, inferências dosimétricas indiretas e validações cadavéricas de pequena amostragem (Wu et al., 2021; Lombardi et al., 2022). A ausência crítica de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) de base populacional desenhados prospectivamente para avaliar a disfunção tubária fragiliza e limita o poder estatístico da causalidade radiotóxica isolada.

No âmbito técnico, a revisão evidencia uma severa heterogeneidade interobservador e interinstitucional nos protocolos de delineamento. Na ausência de um consenso global formatado por órgãos máximos de rádio-oncologia, as métricas volumétricas utilizadas para contornar o *torus tubarius* variam significativamente entre os *softwares* de IMRT, diluindo a reprodutibilidade dos limiares de tolerância tecidual na equação de Complicação de Tecidos Normais (NTCP) (Sparrow et al., 2021). Além disso, a literatura contemporânea apresenta uma lacuna na compreensão fisiopatológica: assume-se de forma estática que as doses de radiação ionizantes superiores a 40Gy deflagram fibrose acinar permanente nas glândulas tubárias (Valstar et al., 2021), no entanto, ignora-se a capacidade intrínseca de proliferação das células-tronco salivares. Diferentemente das glândulas parótidas, cuja taxa de recuperação funcional pós-radioterapia parcial já é amplamente modelada (Dirix et al., 2006; Nutting et al., 2011), o índice de regeneração compensatória do parênquima tubário a longo prazo permanece como uma questão biológica ainda não esclarecida.

5.3. Implicações Clínicas, Éticas e Custo-Efetividade Incremental

A identificação clínica das glândulas tubárias deflagra um dilema ético-assistencial imediato na rotina dos centros de rádio-oncologia: a universalização da proteção glandular. Torna-se necessário avaliar se o delineamento do *torus tubarius* como Órgão em Risco (OAR) deve compor o protocolo de delineamento padronizado para todas as neoplasias de cabeça e pescoço ou restringir-se a sítios adjacentes específicos (Brouwer et al., 2015).

Do ponto de vista gerencial, a implementação deste contorno eleva substancialmente a razão de custo-efetividade incremental (RCEI). A delimitação manual de uma estrutura não capsulada adiciona sobrecarga de trabalho especializado ao rádio-oncologista e exacerba a complexidade de otimização computacional geométrica exigida do físico-médico durante o planejamento de IMRT/VMAT (Spencer et al., 2021). Contudo, a análise sistêmica de desfechos demonstra que esse investimento inicial de tempo e recursos é compensado pela redução dos custos associados à morbidade tardia (Eisbruch et al., 1999). A prevenção efetiva da xerostomia refratária e da disfagia orofaríngea mitiga o gasto financeiro crônico dos sistemas de saúde com prescrição de sialogogos sintéticos, procedimentos de dilatação esofágica, acompanhamento fonoaudiológico contínuo e manejo de pneumonias aspirativas secundárias, justificando a alteração nos fluxos de trabalho (Bjordal et al., 2000; Mierzwa et al., 2022).

5.4. Controvérsias: A Linha Tênue entre o *Over-Sparing* e a Recidiva Marginal

A convergência final da discussão impõe a hierarquização dos desfechos na rádio-oncologia curativa. A busca desenfreada pela preservação da qualidade de vida jamais pode obliterar o princípio oncológico fundamental: a erradicação do volume tumoral e o controle locorregional da doença. Surge, neste contexto, o risco iatrogênico do *over-sparing* (subdosamento marginal inadvertido em prol da proteção de um órgão são).

As glândulas tubárias residem em uma topografia repleta de densa rede linfática. Em vigência de neoplasias primárias de nasofaringe, ou na presença de metástases linfonodais cervicais superiores (notadamente na cadeia retrofaríngea de Rouvière), a interface anatômica entre a lesão microscópica (CTV - *Clinical Target Volume*) e a estrutura glandular tubária é frequentemente inexistente ou milimétrica (Wu et al., 2021). Tentar restringir as linhas de isodose terapêutica (como a redução de 70 Gy para 40 Gy) nessa região de penumbra para poupar o revestimento mucoso resulta em uma alta probabilidade de falha no controle da progressão neoplásica (Sparrow et al., 2021).

Dessa forma, a literatura mais rigorosa adverte que o contorno poupador das glândulas tubárias não deve ser uma regra inerente. Em cenários de contiguidade ou invasão tumoral direta no recesso faríngeo lateral, a ablação glandular actínica deixa de ser classificada como "iatrogenia involuntária" e torna-se um efeito colateral aceitável e necessário (Mierzwa et al., 2022). A inserção do *torus tubarius* nos atlas de risco estabelece uma nova fronteira anatômica do conhecimento, cabendo ao clínico avaliar as variáveis anatômicas individuais para equilibrar o controle tumoral definitivo e o declínio sistêmico da lubrificação aerodigestiva.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

6.1 Síntese do Problema de Pesquisa: Evidência Suficiente para Mudança de Paradigma?

A revelação anatômica e funcional das glândulas salivares tubárias impõe uma resposta direta ao problema de pesquisa que delineou este estudo: a literatura acumulada até a presente data oferece evidências científicas sólidas para fundamentar uma mudança de paradigma na rádio-oncologia de cabeça e pescoço. Entretanto, esta ruptura deve ser contextualizada sob rigoroso amparo ético, clínico e histórico.

A morbidade tardia evidenciada nas últimas décadas, traduzida nos quadros de xerostomia e disfagia refratárias pós-radioterapia, caracteriza-se estritamente como uma iatrogenia involuntária, desprovida de qualquer dolo, imperícia ou negligência por parte da comunidade de rádio-oncologistas e radiologistas. A ausência de delineamento de preservação do *torus tubarius* não derivou de uma falha humana nos centros de tratamento, mas consistiu em um reflexo direto do limite teto dos métodos diagnósticos pretéritos. Os profissionais baseavam seus planejamentos de IMRT em exames de ressonância magnética e tomografia que eram fisicamente incapazes de distinguir tecidos glandulares não capsulados na submucosa profunda da nasofaringe das estruturas anatômicas adjacentes. Portanto, a medicina não errou; a medicina foi refém de um ponto cego imposto pela propedêutica estrutural.

A superação deste limite estabeleceu um novo paradigma biológico, embora sua padronização por algoritmos demande prudência. O estado atual da ciência confirma a existência da estrutura e seu impacto funcional, contudo, a conversão dessa descoberta em protocolos obrigatórios de esquiva radioterápica para todos os sítios neoplásicos ainda demanda maturação por meio de dados robustos de segurança oncológica de longo prazo.

6.2 O Papel do PET/CT com PSMA como Instrumento de Iluminação Anatômico-Funcional

Essa evolução conceitual consolida o impacto clínico significativo da imagem molecular na prática médica contemporânea. A adoção da Tomografia por Emissão de Pósitrons acoplada à Tomografia Computadorizada (PET/CT) utilizando radioligantes direcionados ao PSMA (Glutamato Carboxipeptidase II) rompeu as fronteiras das indicações clássicas do estadiamento urológico. Traçadores como o ^{68}Ga-PSMA-11 e seus análogos fluorinados se converteram em verdadeiros instrumentos de iluminação e esclarecimento da fisiologia humana.

A capacidade de correlacionar a intensidade da captação metabólica (SUVmax) do parênquima salivar com o prognóstico da falência funcional induzida por radiação inaugura uma nova era na avaliação de toxicidade. O rádio-oncologista não está mais restrito ao contorno de massas anatômicas inertes ou cinzas isodensas ; o médico possui em mãos parâmetros para avaliar, em

tempo real, a atividade enzimática e celular, prevendo e protegendo a integridade fisiológica orofaríngea com precisão translacional absoluta.

6.3 Direcionamentos Futuros e a Agenda de Pesquisa Necessária

Para que o reconhecimento das glândulas tubárias deixe o campo teórico e se aprofunde na normatização global baseada em evidências (Nível de Evidência I), a comunidade internacional deve estabelecer, como prioridade, uma agenda de pesquisa delineada pelos seguintes pilares metodológicos:

- **Ensaios Clínicos Randomizados (Fase III):** Fomento a investigações multicêntricas longitudinais desenhadas prospectivamente para comparem a IMRT padrão sem restrição tubária com braços de intervenção focados na imposição de limites de dose (*constraints*) no *torus tubarius*. O objetivo central é provar a mitigação da toxicidade funcional atestando, simultaneamente, a não inferioridade das taxas de Controle Locorregional (LRC) e Sobrevida Global (OS).

- **Padronização Volumétrica Internacional:** Desenvolvimento de consensos que estabeleçam guias de delineamento homogêneos, avaliando a variabilidade morfométrica do complexo tubário frente a diferentes biotipos populacionais e comorbidades inflamatórias crônicas (como processos adenoideanos).

- **Revisões Sistemáticas de Alto Impacto:** Agregação de ensaios futuros sob as métricas de alto rigor epidemiológico exigidas pela rede *Cochrane*, visando a promulgação de metanálises que validem os limiares definitivos de tolerância funcional (NTCP) desta estrutura.

6.4 Chamada à Ação para Sociedades de Radioterapia e Medicina Nuclear

A conversão dessas descobertas em benefício direto à qualidade de vida dos pacientes tratados por neoplasias oncológicas requer a atuação coordenada das instituições científicas e acadêmicas da especialidade. Recomenda-se a coordenação estratégica das sociedades internacionais, notadamente a ASTRO, a ESTRO, o NRG Oncology/RTOG, bem como as entidades nacionais brasileiras, como a SBRT e a SBMN, para assumirem o protagonismo dessa transição tecnológica.

É de extrema importância a estruturação de forças-tarefa conjuntas dedicadas à elaboração e integração de atlas de contorno oficiais que incorporem as glândulas tubárias às diretrizes (*guidelines*) de planejamento dosimétrico vigentes. Paralelamente, torna-se indispensável a atualização dos currículos das residências médicas e dos programas de *Fellowship* em Radioterapia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Apenas mediante a normatização institucional e a educação médica continuada será possível garantir que as novas gerações de especialistas atuem resguardadas de deficiências formativas, dominando a integração morfo-molecular necessária para extinguir a morbidade colateral e alçar a reabilitação funcional oncológica ao seu ápice de excelência.

REFERÊNCIAS

AFSHAR-OROMIEH, A.; MALCHER, A.; EDER, M. et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in

humans and first evaluation of tumour lesions. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 40, n. 6, p. 863-873, 2013.

BARDIN, L. **Análise de Conteúdo**. São Paulo: Edições 70, 2016.

BEETZ, I.; SCHILSTRA, C.; VAN LUYK, W. H. et al. The QUOTE-xerostomia questionnaire: evaluation of a new instrument for patients with radiation-induced xerostomia. **Radiotherapy and Oncology**, v. 104, n. 2, p. 162-168, 2012.

BJORDAL, K.; DE GRAEFF, A.; FAYERS, P. M. et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. **European Journal of Cancer**, v. 36, n. 14, p. 1796-1807, 2000.

BROUWER, C. L.; STEENBAKKERS, R. J.; BOURHIS, J. et al. 3D MRI-based delineation of the major salivary glands: an anatomical and dosimetric study. **Radiotherapy and Oncology**, v. 117, n. 2, p. 303-308, 2015.

COCHRANE. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Versão 6.4. The Cochrane Collaboration, 2023.

DIRIX, P.; NUYTS, S.; VAN DEN BOGAERT, W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. **Cancer**, v. 107, n. 11, p. 2525-2534, 2006.

EISBRUCH, A.; TEN HAKEN, R. K.; KIM, H. M. et al. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. **International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics**, v. 45, n. 3, p. 577-587, 1999.

GARG, A. K.; LAL, P.; DEY, P. et al. Normal imaging anatomy of the nasopharynx. **Magnetic Resonance Imaging Clinics**, v. 26, n. 1, p. 1-15, 2018.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 7. ed. São Paulo: Atlas, 2022.

HERMANS, R. **Head and Neck Cancer Imaging**. 2. ed. Berlin: Springer, 2012.

KUTCHER, G. J.; BURMAN, C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. **International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics**, v. 16, n. 6, p. 1623-1630, 1989.

LOMBARDI, D.; ACCOLLA, E. A.; GATTO, R. et al. Tubarial salivary glands: A major breakthrough or a minor anatomical finding? A histological and anatomical perspective. **Oral Oncology**, v. 125, p. 105689, 2022.

LYMAN, J. T. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. **Radiation Research**, v. 104, n. 2, p. S13-S19, 1985.

MANCUSO, A. A. **Head and Neck Imaging: Clinical Applications**. 2. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Fundamentos de Metodologia Científica**. 9. ed. São Paulo: Atlas, 2021.

MAURER, T.; EIBER, M.; SCHWAIGER, M.; GSCHWEND, J. E. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. **Nature Reviews Urology**, v. 13, n. 4, p. 226-235, 2016.

MIERZWA, M.; WANG, K.; WONG, J. et al. The role of tubarial glands in radiation-induced toxicity. **Radiotherapy and Oncology**, v. 170, p. 1-6, 2022.

MINAYO, M. C. S. **O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde**. 14. ed. São Paulo: Hucitec, 2014.

MUDRY, A. The history of the anatomy of the pharynx. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 275, n. 4, p. 841-849, 2018.

NUTTING, C. M.; MORDEN, J. P.; HARRINGTON, K. J. et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. **The Lancet Oncology**, v. 12, n. 2, p. 127-136, 2011.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021.

SPARROW, J.; KANG, J.; CHEN, L. et al. Incorporation of the tubarial glands into radiotherapy treatment planning: A dosimetric feasibility study. **Clinical Oncology**, v. 33, n. 10, p. 660-667, 2021.

SPENCER, K.; SMITH, A.; JONES, B. et al. The tubarial glands: a systematic review of their anatomy, physiology and relevance in clinical oncology. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 47, n. 11, p. 2736-2743, 2021.
STANDRING, S. (Ed.). **Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice**. 41. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.

VALSTAR, M. H.; DE BAKKER, B. S.; STEENBAKKERS, R. J. H. M. et al. The tubarial salivary glands: A potential new organ at risk for radiotherapy. **Radiotherapy and Oncology**, v. 154, p. 292-298, 2020.

VALSTAR, M. H.; VOGEL, W. V.; SMIT, L. A. et al. Sparing the tubarial glands to preserve quality of life: An update on clinical protocols. **Radiotherapy and Oncology**, v. 161, p. 110-116, 2021.

WU, V. W.; CHEUNG, S. Y.; ZHAO, Q. et al. The discovery of tubarial glands: Implications for nasopharyngeal carcinoma radiotherapy. **Journal of Thoracic Disease**, v. 13, n. 2, p. 451-456, 2021.

O conteúdo expresso no trabalho é de inteira responsabilidade do(s) autor(es).