



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS VIII – PROFESSORA MARIA DA PENHA – ARARUNA
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIA E SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA**

TAÍSA FERNANDES CABRAL

**EFEITOS DELETÉRIOS DA RADIOIODOTERAPIA NAS GLÂNDULAS
SALIVARES DE PACIENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE:
REVISÃO DE LITERATURA**

ARARUNA/PB

2018

TAÍSA FERNANDES CABRAL

**EFEITOS DELETÉRIOS DA RADIOIODOTERAPIA NAS GLÂNDULAS
SALIVARES DE PACIENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à coordenação do curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba - VIII, como requisito para obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Área de concentração: Patologia da cabeça e pescoço

Orientador: Prof. Dr. Joabe dos Santos Pereira

ARARUNA/ PB

2018

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

C117e Cabral, Taisa Fernandes.

Efeitos deletérios da radioiodoterapia nas glândulas salivares de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide [manuscrito] : revisão de literatura / Taisa Fernandes Cabral. - 2018.

41 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências, Tecnologia e Saúde, 2018.

"Orientação : Prof. Dr. Joabe dos Santos Pereira, UFRN - Universidade Federal do Rio Grande do Norte."

1. Câncer. 2. Glândulas Salivares. 3. Iodo radioativo. I.

Título

21. ed. CDD 616.994

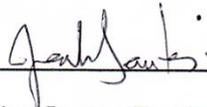
TAÍSA FERNANDES CABRAL

**EFEITOS DELETÉRIOS DA RADIOIODOTERAPIA NAS GLÂNDULAS
SALIVARES DE PACIENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à coordenação do curso de
Odontologia da Universidade Estadual da
Paraíba – Campus VIII, como requisito
para obtenção do título de Cirurgiã -
Dentista.

Aprovado em: 27/11/18

BANCA EXAMINADORA



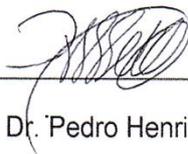
Prof. Dr. Joabe dos Santos Pereira (Orientador)

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)



Profa. Smyrna Luíza Ximenes de Souza

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Pedro Henrique Sette de Souza

Universidade de Pernambuco (UPE)

Aos meus avós, Alaíde e João Francisco, que não estão presentes fisicamente, mas que estão felizes por mim onde quer que estejam! Pela melhor infância, por todo amor, os DEDICO!

AGRADECIMENTOS

Ao criador da vida por ter me feito chegar até aqui. Obrigada, **Pai**, por tanto amor, por me mostrar que sou mais forte do que acredito ser, por sempre segurar a minha mão e por ficar ao meu lado nos momentos mais difíceis! A certeza da Tua existência me faz acreditar que tudo dará certo!

Agradeço aos meus pais **Tânia** e **Wilson**, por serem os melhores pais que eu poderia ter. Obrigada por todo apoio, amor e carinho. Saibam que vocês são os responsáveis por eu ter chegado até aqui. Sou imensamente grata por tê-los na minha vida!

Ao meu irmão, **João**, por estar sempre comigo e vibrar com cada conquista como se fosse dele, por ter passado comigo os piores momentos, sei que não foi fácil, mas o teu abraço foi crucial pra mim. Te amo!

À toda minha família por ser tão incrível! Obrigada por toda oração, toda energia positiva, tantos votos de felicidade. Em especial minhas tias **Nora**, **Nem**, **Regina** e **Nena**. Muito obrigada por me amarem como uma filha! À **Ceres** e **Narjara** por serem as irmãs que eu não tive, as melhores amigas que eu poderia ter e por me proporcionarem tantos momentos bons quando estamos juntas.

Agradeço imensamente à **Nayla** que além de prima, amiga e irmã, foi essencial nos meus primeiros passos em Araruna. Sou eternamente grata a Deus pela maravilha de tê-la ao meu lado em momentos tão importantes.

Ao meu orientador **Prof. Dr. Joabe dos Santos Pereira** por ter me ajudado e abraçado esse tema comigo, não poderia ter escolhido outra pessoa pra me ajudar nessa etapa! Muito obrigada pela paciência e pelos conhecimentos compartilhados, pelas melhores aulas ministradas (1 minuto de silêncio para os alunos que não sabem o que é assistir aula contigo) e por tornar a patologia bem mais leve!!

À todos os **docentes da UEPB/ Araruna** por nos repassarem seus conhecimentos da melhor forma, por não medirem esforços pra nos ajudar, por sempre nos

incentivarem a sermos melhores e buscar o melhor. Em especial, aos professores **Pedro Sette** e **Smyrna Ximenes** por disponibilizarem seu tempo participando da banca e contribuírem no meu crescimento profissional. Muito obrigada!

A todos os **funcionários do Campus VIII** que de forma direta ou indireta tornaram isso possível. Um salve à Angélica, Samara, Cristiano, Aninha e Murilo por sempre me socorrerem quando precisei. Obrigada!!

Àqueles que serão os responsáveis pela melhor saudade! Sou e serei eternamente grata a Deus por ter me colocado bem aqui e por ter colocado vocês no meu caminho. **Ana Cecília, Amanda Moura, Ayala Formiga, Elyda Lima, Ingridy Vanessa, Marlon Leite, Maxsuel Bezerra, Thays Ramos e Wellinton Avelar**, lembrarei de vocês com todo carinho e oro pra que nossa amizade se fortaleça ainda mais com o tempo e a distância!

Em especial à **Andressa Landgraf** e **Nyhedia Xavier** por me aguentarem todo santo dia, por fazerem da nossa casa a melhor casa da cidade, por me ouvirem e me ajudarem. Muito obrigada por tudo! À **Sabrina Sanily** minha dupla, aquela que me aguenta, que casou comigo desde os primórdios, aquela que briga comigo, mas que quando não atendo com ela me sinto perdida! Me sentirei perdida quando começar a galgar meus passos sem você. Que Deus te abençoe grandemente e obrigada por esses anos!!!

Por fim, à todos que participaram dessa caminhada,

MEU MUITO OBRIGADA!

EFEITOS DELETÉRIOS DA RADIOIODOTERAPIA NAS GLÂNDULAS SALIVARES DE PACIENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE: REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

O carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) é a neoplasia maligna mais comum da região de cabeça e pescoço e afeta mais frequentemente o sexo feminino. O prognóstico quase sempre é favorável e o tratamento considerado mais apropriado é a tireoidectomia total seguida de ablação dos remanescentes com I^{131} . As glândulas salivares têm a capacidade de concentrar iodo e a passagem do I^{131} pelos ductos salivares durante a radioiodoterapia ocasiona fibrose periductal provocando efeitos adversos. Tendo em vista a importância das funções que a saliva exerce na cavidade oral, foi realizada uma revisão da literatura, dos últimos 10 anos, nas bases de pesquisas online: PubMed/ Medline e BVS, com o objetivo de mostrar os efeitos deletérios nas glândulas salivares causados pela terapia com iodo radioativo. Foram selecionados 25 trabalhos, nos quais pode-se concluir que a radioiodoterapia é eficaz no tratamento do câncer de tireoide, porém ocasiona efeitos colaterais às glândulas salivares e que estão relacionados com a dosagem de I^{131} administrada e a quantidade de sessões realizadas pelos pacientes. Apesar da literatura mostrar estudos com a finalidade de encontrar o meio mais eficaz para o diagnóstico da disfunção salivar, determinação da dosagem que causa o aparecimento dos efeitos colaterais e quais são os mais frequentes, os resultados ainda se mostram incertos. Dessa forma, se faz necessária a realização de mais pesquisas na tentativa de encontrar alternativas eficazes para a diminuição do surgimento de efeitos colaterais, bem como uma dosagem que seja efetiva para o tratamento do câncer e que não comprometa as glândulas salivares.

Palavras-chaves: Câncer de Tireoide. Iodo Radioativo. Glândulas Salivares.

DELETERIOUS EFFECTS OF RADIOTHERAPY IN SALIVARY GLANDS FROM PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROIDCARCINOMA: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Differentiated thyroid carcinoma (TCD) is the most common malignant neoplasm of the head and neck region and most often affects the female sex. The prognosis is almost always favorable, and the most appropriate treatment is total thyroidectomy followed by ablation of I131 remnants. The salivary glands have the capacity to concentrate iodine and the passage of I131 through the salivary ducts during radioiodine therapy causes periductal fibrosis causing adverse effects. Considering the importance of saliva functions in the oral cavity, a review of the literature of the last 10 years was carried out in the online search databases: PubMed / Medline and BVS, with the objective of showing deleterious effects on the salivary glands caused by radioactive iodine therapy. A total of 25 papers were selected, in which it can be concluded that radioiodine therapy is effective in the treatment of thyroid cancer, but it has side effects on the salivary glands and is related to the amount of I¹³¹ administered and the number of sessions performed by the patients. Although the literature shows studies in order to find the most effective way to diagnose salivary dysfunction, determine the dosage that causes the appearance of side effects and which are the most frequent, the results are still uncertain. Thus, it is necessary to perform more research in the attempt to find effective alternatives for the decrease of the appearance of side effects, as well as a dosage that is effective for the treatment of cancer and does not compromise the salivary glands.

Key words: Thyroid Cancer. Radioactive Iodine. Salivary Glands.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
Figura 1. Características do câncer papilífero de tireoide	17
Figura 2. Fluxograma explicativo de estratégia de busca e seleção dos artigos	22

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Estimativa do câncer de Tireoide para o biênio 2018 - 2019	14
Tabela 2. Fontes de exposição e dosagens	15
Tabela 3. Trabalhos utilizados na pesquisa	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDT	Carcinoma Diferenciado da Tireoide
I¹³¹	Iodo radioativo de massa 131
NIS	Sistema de cotransporte Sódio Iodo (SodiumIodideSymporter)
TSHrh	TSH recombinante
TSH	Hormônio estimulante da tireoide

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1.CÂNCER DE TIREOIDE	14
2.2.RELAÇÃO ENTRE RADIOIODOTERAPIA E GLÂNDULAS SALIVARES	18
2.3.EFEITOS DELETÉRIOS NAS GLÂNDULAS SALIVARES PÓS RADIOIODOTERAPIA	19
3. METODOLOGIA	21
4. RESULTADOS	23
5. DISCUSSÃO	30
6. CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36

1. INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é uma das neoplasias mais comuns do sistema endócrino. Ocupa a oitava posição no *ranking* dos cânceres que acometem as mulheres no mundo. Já no Brasil, ocupa a 5^a posição para as mulheres e a 13^a para os homens (INCA, 2017; MA, 2009). As maiores taxas de incidência são encontradas nos países de alta renda, provavelmente pelo fato de que o diagnóstico é altamente dependente da tecnologia e conseqüentemente de acesso aos serviços de saúde (INCA, 2017).

A exposição à radiação ionizante durante a infância seja por questões de tratamento ou ambiental, é estabelecida na literatura como o fator principal de risco para o desenvolvimento do câncer de tireoide. Outros fatores, como o nível sanguíneo do hormônio tireoestimulante (TSH), hormônios sexuais, fatores reprodutivos, histórico de nódulos benignos e bóciós, tireoidite de Hashimoto, ainda não estão bem estabelecidos (INCA, 2015, 2017).

A manifestação clínica do câncer de tireoide tem variâncias, podendo se apresentar de forma assintomática, como nódulos pequenos e discretos ou até mesmo como lesões extensas levando à invasão das vias aéreas e insuficiência respiratória. A apresentação de nódulos é mais frequente, sendo esses pequenos e não palpáveis, geralmente descobertos através da realização de ultrassonografia cervical (GONZALEZ, 2013).

Histologicamente é dividido em quatro subtipos: papilífero (cerca de 80% dos casos), folicular, medular e anaplásico. Os dois primeiros são conhecidos como carcinomas diferenciados da tireoide (CDT), pois apresentam diferenciação de células foliculares com características nucleares distintas. As papilas possuem centros fibrovasculares revestidos por células epiteliais neoplásicas cuboidais ou colunares. Os CDT exibem núcleos aumentados e irregulares, aspecto de vidro fosco (núcleos "Orphan Annie"), fendas nucleares longitudinais e pseudo-inclusões intranucleares - invaginações citoplasmáticas para o núcleo - (BARNES, 2009; INCA, 2017; MA, 2009).

O tratamento utilizado com frequência é a remoção total ou parcial da tireoide seguido de terapia com iodo radioativo (I^{131}), a fim de destruir células neoplásicas que não foram removidas durante a cirurgia. Geralmente, são utilizadas doses que variam de 100 a 200 mCi de I^{131} , sendo necessário isolamento do paciente por 48h

para evitar contaminação tanto ambiental quanto humana, visto que a radiação é eliminada aos poucos do corpo humano (DANIEL, 2017).

Após a ingestão do I^{131} , as glândulas salivares (GS) podem ser afetadas, pois conseguem captar o iodo devido ao sistema de cotransporte atribuída à proteína NIS. Com isso, o efeito colateral mais comum apresentado pelos pacientes é a disfunção das glândulas salivares acarretando em: xerostomia, hipossalivação, disgeusia, sialadenite, entre outros (ALMEIDA, 2011; ROH et al., 2016).

Tendo em vista o desconhecimento considerável dos cirurgiões dentistas em relação ao tema abordado e a grande importância que a saliva exerce na manutenção da cavidade oral, esta revisão tem como objetivo analisar as informações da literatura sobre os efeitos colaterais da iodoterapia nas glândulas salivares.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CÂNCER DE TIREOIDE

O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina mais comum, representando cerca de 1% de todos os tumores malignos na faixa etária dos 30 aos 74 anos. Afeta mais frequentemente as mulheres do que os homens numa proporção de 3:1, respectivamente. No Brasil, ocupa a 5^a posição dos cânceres que acometem as mulheres e a 13^a para os homens. (INCA, 2017; VIANNA et al., 2012).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), a estimativa para cada ano do biênio 2018 – 2019 foi de 8.040 novos casos de câncer de tireoide para o sexo feminino e 1.570 para o sexo masculino, com risco estimado de 7,57 casos a cada 100 mil mulheres e 1,49 casos a cada 100 mil homens. A Paraíba ocupa o sexto lugar da região nordeste com 270 casos estimados dos quais 210 acometem o sexo feminino (TABELA 1) (INCA, 2017).

O aumento gradual da incidência do câncer de tireoide, que tem triplicado desde os anos 70, pode ser explicado pelo aumento do sobrediagnóstico porque quase todo o aumento da incidência é atribuído à detecção de pequenos nódulos descobertos pelo uso de exames de tecnologia mais refinada, como a punção aspirativa por agulha fina e ultrassonografia cervical (DAVIES; WELCH, 2006, 2014).

Tabela 1 – Estimativa do câncer de Tireoide para o biênio 2018 - 2019

Sexo	Brasil	Paraíba	João Pessoa
Feminino	8.040	210	50
Masculino	1.570	60	10
Σ	9.610	270	60

Fonte: INCA, 2017

Devido às melhorias no diagnóstico durante as últimas décadas, tem sido observado um padrão de crescimento das taxas de incidência na maioria dos países. A estimativa para o Brasil referente ao biênio 2016 – 2017 foi de 5.870 novos casos para o sexo feminino e 1.090 para o sexo masculino. Na estimativa 2018 - 2019 houve um aumento de 36,97% e 44,03%, respectivamente (INCA, 2015).

As maiores taxas de incidência são encontradas nos países de alta renda, pelo fato do diagnóstico precoce ser altamente dependente de tecnologia e de acesso aos serviços de saúde, tendo em vista que populações com melhores condições financeiras se submetem a um número maior de exames, provocando dessa forma, aumento no número de diagnósticos. Porém, as explicações para esse aumento ainda são controversas, uma vez que pode ser justificada pelo aumento da intensidade tecnológica ou pela mudança nos fatores ambientais e estilo de vida (GUAN et al., 2009; INCA, 2017).

O único fator de risco consolidado na literatura é a exposição à radiação ionizante, seja para tratamentos ou ambiental, durante a infância (TABELA 2). A tomografia computadorizada é um dos exames que fornecem maior dose de exposição à radiação e é um risco potencial para o surgimento do câncer de tireoide. A lesão tireoidiana também pode ocorrer após o tratamento de neoplasias por radioterapia cervical ou em áreas próximas. O efeito carcinogênico parece ser maior quando a exposição acontece na infância, tendo em vista que as crianças são mais vulneráveis aos efeitos da radiação devido à maior replicação celular e por apresentarem expectativa de vida maior para o aparecimento de alterações (BONATO; ELNECAVE, 2011; INCA, 2017).

Tabela 2 - Fontes de exposições e dosagens

Fonte de exposição	Dose aproximada em mSievert (mSv)
Raio X de tórax	0,14
Raio X panorâmico dentário	0,7
Tomografia computadorizada de tórax	20 – 30
Tomografia computadorizada abdominal pediátrica	25
Tomografia computadorizada de crânio	30 – 50

Fonte: Adaptado de Bonato e Elnecave, 2011

Outros fatores têm sido associados à tumorigênese do câncer de tireoide, tais como: nível sanguíneo do hormônio tireoestimulante (TSH), hormônios sexuais, fatores reprodutivos, histórico de nódulos benignos e bóciós, além de tireoidite de Hashimoto, todavia, ainda não possuem papel bem estabelecido (INCA, 2017).

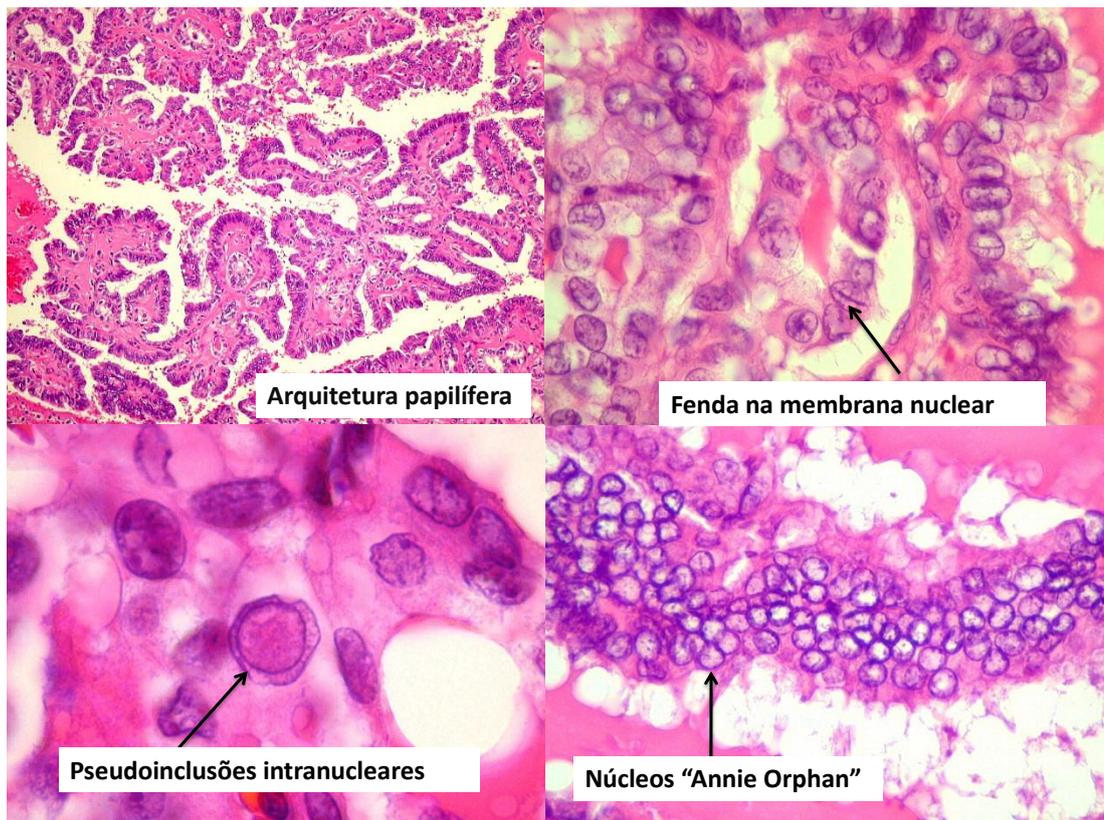
Numerosas alterações genéticas tem um papel fundamental na tumorigênese de diversos tumores da tireoide, entre elas a mais relevante é a T1799A, uma mutação pontual da proteína BRAF, presente em cerca de 45% dos casos de carcinoma papilífero da tireoide, e que resulta na expressão do mutante BRAF^{V600E}. Essa expressão consiste da substituição do aminoácido valina por ácido glutâmico no códon 600 da proteína BRAF, resultando na ativação desordenada da quinase BRAF e da via Ras → Raf → MAPK quinase → MAPK / ERK, sendo esta muito importante na divisão e proliferação celular (GUAN et al., 2009; XING, 2013).

Na grande maioria dos casos, o câncer de tireoide é assintomático. Porém, os tumores mais avançados podem ocasionar rouquidão, tosse, disfagia e metástase para os linfonodos cervicais. Inicialmente, a única maneira de detectar um nódulo de tireoide era por meio da palpação, no entanto, um tumor maligno não é clinicamente distinguível de um benigno. A palpação de um tumor endurecido, irregular e com linfonodos regionais, aumenta a probabilidade de câncer de tireoide. Mesmo assim, é necessário realização de punção aspirativa por agulha fina para confirmar o diagnóstico histopatológico (BORGES, 2017).

O câncer de tireoide é histologicamente dividido em quatro subtipos: papilífero (responsável por cerca de 80% dos casos), folicular, medular e anaplásico. O papilífero e o folicular são conhecidos como carcinomas diferenciados da tireóide (CDT), pois apresentam diferenciação de células foliculares com características nucleares distintas. As papilas são formadas por centros fibrovasculares revestidos por células epiteliais neoplásicas cuboidais ou colunares (BARNES, 2009; INCA, 2017; KIM, 2015; MA et al., 2009).

Os núcleos são arredondados ou ovóides com frequentes recortes e irregularidades da membrana nuclear que são responsáveis pela aparência típica de fenda ou sulco. Pseudoinclusões nucleares que resultam de protruções do citoplasma no núcleo são relativamente comuns (FIGURA 1). Os núcleos têm uma aparência vazia ou clara com aposição da cromatina ao longo da membrana nuclear e que resulta um aspecto de vidro fosco, por esse motivo são conhecidos como núcleos de “OrphanAnnie” (BARNES, 2009).

Figura 1 - Características do câncer papilífero de tireoide



Fonte: Adaptado de Anapath UNICAMP (2018)

O tratamento varia de acordo com o tipo histológico e o estadiamento, no entanto, o mais utilizado é a retirada total ou parcial da tireoide seguido de terapia com iodo radioativo. A tireoidectomia total está indicada em pacientes com citologia indeterminada em tumores maiores que 4 cm, quando existe algum grau de atipia celular ou quando a biópsia é suspeita de carcinoma papilífero da tireoide. A radioiodoterapia é realizada com o objetivo de destruir o tecido tireoidiano neoplásico remanescente e metástases locorregionais ou à distância (BRASIL, 2014).

As taxas de mortalidade apresentam queda continuada em quase todas as regiões do mundo, tal fato se deve, provavelmente, à melhoria do tratamento. O câncer de tireoide é um dos cânceres que exibem maiores chances de sobrevivência do paciente, sendo o terceiro entre os países da Europa (INCA, 2015).

2.2 RELAÇÃO ENTRE RADIOIODOTERAPIA E GLÂNDULAS SALIVARES

A radioiodoterapia (RIT) desempenha um papel satisfatório no tratamento do carcinoma de tireoide. Tem como finalidades destruir o tecido tireoidiano remanescente e facilitar o acompanhamento com a dosagem de tireoglobulina sérica, assim como eliminar possíveis micrometástases locorregionais e à distância (BRASIL, 2014).

Antes de dar início à RIT é realizado um preparo que tem como objetivo aumentar a eficácia do tratamento. Consiste na redução da competição com iodo não radioativo e que é conseguido mediante dieta pobre em iodo e na elevação dos níveis de TSH (Thyroid Stimulating Hormone) que pode ser obtida através da interrupção do uso da levotiroxina causando hipotireoidismo endógeno, ou a partir da administração exógena de TSH recombinante humano (TSHrh), de forma que as células remanescentes sejam destruídas ao captarem o I^{131} (BRASIL, 2014).

As doses de I^{131} administradas variam de acordo com o objetivo do tratamento. Para ablação dos remanescentes tireoidianos são utilizadas doses que variam de 30 a 100 mCi, porém se a finalidade além da ablação for a eliminação de metástases locorregionais e à distância, as doses administradas são acima de 100 mCi (BRASIL, 2014). O iodo é captado através da NIS (Sodium Iodide Symporter), uma glicoproteína de membrana plasmática, crucial para a síntese dos hormônios tireoidianos, que medeia o transporte do íon iodeto para as células foliculares da tireoide (MA et al., 2009).

Tendo em vista que a NIS também é expressa pelas glândulas salivares, glândulas lacrimais, mama e estômago; essas estruturas conseguem absorver o I^{131} , ocasionando efeitos colaterais devido a concentração de radiação (UPADHYAYA et al, 2017). As complicações nas glândulas salivares ocorrem quando o Cl^- é substituído pelo iodo radioativo no sistema de transporte $Na^+/K^+/Cl^-$. Com essa substituição, a concentração dos níveis de I^{131} é cerca de 30 a 40 vezes maior nas glândulas salivares se comparados aos níveis plasmáticos (CHOI et al., 2015; LEE et al., 2015).

Todas as glândulas salivares estão envolvidas no transporte de I^{131} , entretanto, as parótidas são mais prejudicadas do que as glândulas submandibulares, pelo fato das células serosas das parótidas terem maior capacidade de concentrar I^{131} e secretar grânulos serosos ricos em metais como

Zn^{2+} , Fe^{2+} e Mn^{2+} que podem vazar para o citoplasma e causar a morte celular. As glândulas submandibulares são menos sensíveis à radiação por produzirem uma quantidade maior de mucina que desempenha um efeito radioprotetor (JEONG et al., 2013; KIM, 2017; UPADHYAYA et al., 2017b).

Os danos causados pela RIT são limitados à dose, ou seja, quanto maior a dose de I^{131} maiores serão os efeitos colaterais, os quais podem ser temporários ou permanentes. Inchaço e dor na região parotídea são queixas freqüentes após o tratamento com I^{131} e podem se desenvolver imediatamente ou após alguns meses, tornando-se mais intensos com o tempo (BADAM et al, 2016; JEONG; HONG; LEE, 2016).

2.3 EFEITOS DELETÉRIOS NAS GLÂNDULAS SALIVARES PÓS RADIOIODOTERAPIA

A ação do iodo radioativo nas glândulas salivares tem sido relatada em estudos que mostram que os efeitos adversos variam de acordo com a dose utilizada e acumulada (BADAM et al., 2016; NABAA et al., 2012). Segundo Jeong et al. (2013) deve ser usada uma dosagem mínima que seja eficaz para ablação, porém, segundo os autores, seriam necessárias mais pesquisas que pudessem determinar qual a quantidade ideal de I^{131} para alcançar a ablação de sucesso e minimizar os efeitos colaterais.

Após o tratamento para o CDT com altas doses de I^{131} (> 100 mCi), os efeitos deletérios mais freqüentes são: inchaço – geralmente envolvendo as parótidas – xerostomia e dor. O processo inflamatório, ocasionado pela radiação, provoca o aumento da pressão periductal, a qual é uma das principais causas de dor e inchaço (CHOI et al., 2015; DANIEL, 2017). Edema periductal e constrição ductal podem ocorrer após a RIT, originando ductos estreitos e fibróticos, causando retenção salivar e outros sintomas obstrutivos, e, como resultado, pode ocorrer sialadenite obstrutiva com inchaço e dor. Complicações secundárias, como xerostomia, alterações gustativas, infecções, cáries dentárias, estomatite e candidíase oral podem se desenvolver (CHOI et al., 2015).

A sialadenite crônica induzida por RIT é a seqüela mais comum do tratamento e seus sintomas são xerostomia, disfagia, disfonia, sensação de queimação oral, disgeusia e úlceras orais (CHOI et al., 2015; JENSEN et al., 2010). Dentre os

sintomas apresentados na sialadenite crônica, a xerostomia apresenta maior incidência quando doses acima de 75 mCi são administradas e é mais comum em pacientes com disfunção das glândulas submandibulares tendo em vista que essas glândulas são responsáveis pela produção de $\frac{3}{4}$ da saliva total não estimulada (ALMEIDA, et al., 2011; GREWAL et al., 2009; JEONG, et al., 2013).

Numa revisão sistemática feita por Jensen et al. (2010) uma baixa prevalência de xerostomia, cerca de 5%, foi observada dentro de alguns dias após uma baixa dose de I^{131} que é compatível com a prevalência de xerostomia da população normal, enquanto a maior prevalência foi encontrada após uma alta dose do tratamento com o iodo radioativo.

A saliva é um dos mais complexos, versáteis e importantes fluídos do corpo, que supre um largo espectro de necessidades fisiológicas. É responsável pela diluição de detritos alimentares e bactérias, fornece atividade antimicrobiana prevenindo infecções orais, percepção de sabor, formação do bolo alimentar, facilitação da mastigação, deglutição e fala (JENSEN et al., 2010; NAKAYAMA; OKIZAKI; TAKAHASHI et al., 2016).

Em decorrência das alterações nas glândulas salivares, a saliva pode sofrer alterações quantitativas e qualitativas. A hipofunção das GS, geralmente acompanhada de sensação persistente de boca seca, ocasiona um aumento da susceptibilidade de doença periodontal, cáries rampantes, infecções orais e desconforto na mucosa bucal (DANIEL et al., 2017; JENSEN et al., 2010).

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura; trabalho que reúne estudos anteriores, sintetizando e comparando informações a fim de ampliar o conhecimento e atualizar profissionais.

O levantamento bibliográfico ocorreu nos meses de junho e julho de 2018 nas bases de dados: MEDLINE/PubMed (US National Library of Medicine, National Institute of Health, Bethesda, MD, USA) e BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) utilizando os descritores combinados: *radioactive, iodine, salivary glands*; os quais estão cadastrados no banco de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

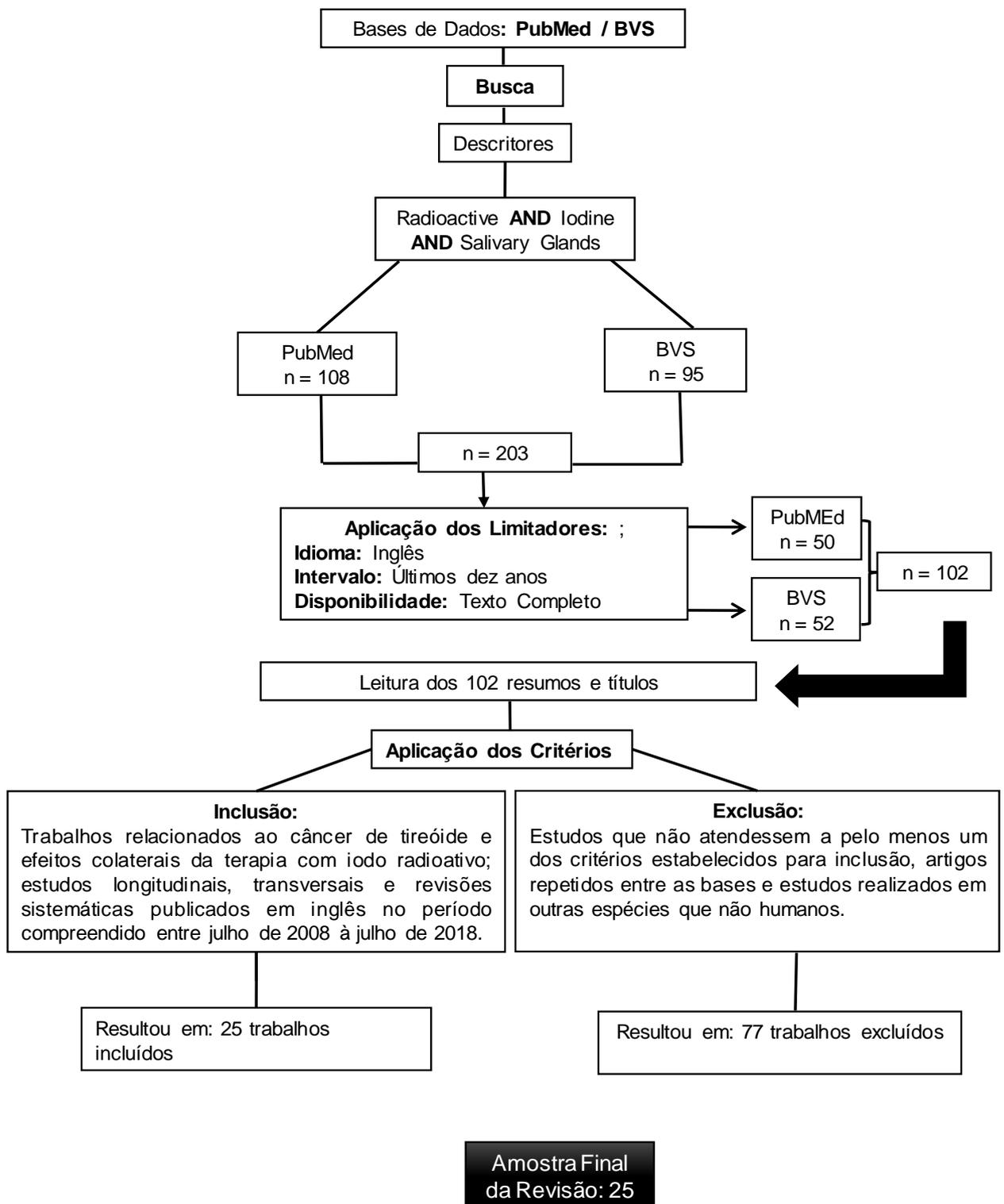
Foram obtidos 203 artigos inicialmente. Desses artigos, após a aplicação dos filtros de busca: idioma em inglês, intervalo customizado entre julho de 2008 à julho de 2018 e texto completo, foram pré selecionados pelas bases de dados 102 estudos.

Para guiar a seleção final dos artigos formulou-se a seguinte pergunta: “Como o tratamento com iodo radioativo nos pacientes com câncer de tireoide afeta as glândulas salivares?” Portanto, os critérios de inclusão utilizados foram: Trabalhos relacionados ao câncer de tireoide e efeitos colaterais da terapia com iodo radioativo; estudos longitudinais, transversais e revisões sistemáticas publicados em inglês nos últimos 10 anos.

Foram considerados critérios de exclusão da amostra: estudos que não atendessem a pelo menos um dos critérios estabelecidos para inclusão, artigos repetidos entre as bases e estudos realizados em outras espécies que não humanos.

Dessa forma, após leitura dos resumos, 25 trabalhos foram incluídos para fazer parte da amostra final da revisão. O processo de seleção dos estudos está descrito na Figura 2.

Figura 2: Fluxograma explicativo de estratégia de busca e seleção dos estudos , 2018.



4. RESULTADOS

Após a aplicação dos limitadores foram encontrados 102 artigos relevantes, os quais foram lidos resumos e títulos sendo selecionados apenas 25 trabalhos que cumpriram os critérios de inclusão.

Os trabalhos utilizados estão descritos quanto a objetivos e resultados na Tabela 3.

Tabela 3 – Trabalhos utilizados na pesquisa

Autor	Ano	Objetivo	Número de pacientes	Idade	Sexo (%)	Tipo de câncer	Dosagem (mCi)	Quantidade de sessões	Resultados
CANZI,P. et al	2017	Avaliar o impacto da sialoendoscopia nos pacientes com sialadenite pós RIT	122	45, 9 (Média)	86,2♀ 13,8♂	79, 8% Papilífero 14,4% Folicular 5,8% Outros	107 - 250	-	Benefício do uso da sialoendoscopia como tratamento para sintomas obstrutivos; 89,3% dos pacientes: Resolução completa ou parcial da sialadenite
DANIEL,F.I. et al.	2017	Avaliar efeito do iodo radioativo na função salivar	37	14 – 68 anos	83,8 ♀ 16,2 ♂	CDT	-	-	59,4% dos pacientes: Redução do fluxo salivar no 1º ou 2º dia pós RIT; Xerostomia, hipossalivação e diminuição da concentração de cálcio/fosfato podem ser feitos colaterais do tratamento
KIM, D. W.	2017	Avaliar as características das GS na Tomografia Computadorizada pós RIT	28	17 – 70 anos	82,1 ♀ 17,9 ♂	Papilífero	100 (3 pacientes) 150 (11 pacientes) 160 (3 pacientes) 180 (11 pacientes)	-	46, 4% dos pacientes: alteração pós RIT; Danos maiores nas parótidas; Prevalência de envolvimento bilateral; Características imaginológicas: tamanho diminuído e margem lobulada
UPADHYAYA,A et al	2017	Avaliar os efeitos da RIT nas GS	36	23 - 69	72,2♀ 27,8♂	CDT	100	-	Função secretora diminuída nas submandibulares e diferença significativa na função de captação das parótidas pós RIT
UPADHYAYA, et al	2017	Avaliar o efeito protetor da Vitamina E nas GS pós RIT	82	23 – 66	75,6♀ 24,4♂	CDT	100	-	Benefício significativo da vitamina E. Melhora nas taxas de captação e excreção das parótidas e submandibulares

BADAM, R, K. et al.	2016	Avaliar e comparar as taxas observadas na cintilografia das parótidas e submandibulares 1 mês antes e após a RIT	24	-	-	CDT	A: 60 – 100 Gy B: 100- 150 Gy (1 Gy = 1 mCi)	-	Os valores das frações de captação e ejeção foram significativamente menores nos pacientes que receberam maior dose de iodo; Função da glândula salivar está relacionada à dose
JEONG, S, H. et al.	2016	Determinar a capacidade do software ASQ para distinguir GS normais de GS de ptes com sialadenite pós RIT	96	18 – 78 anos	72♀ 24♂	-	30 – 180	-	AS GS (parótidas) de pacientes submetidos à iodo com e sem sintomatologia tiveram mudanças bastantes significativas em relação aos pacientes que não fizeram o tratamento
KIM, Y, M. et al.	2016	Determinar se a sialendoscopia melhora a sialadenite obstrutiva pós RIT e restaura a disfunção da GS	10	27 – 61 anos	90♀ 10♂	Papilífero	150 - 180	-	Os sintomas obstrutivos pós-sialoscópicos foram significativamente melhores em relação à pré-sialoscopia.
OKKALIDES, D.	2016	Avaliar método de medição de radioatividade através da saliva	35	-	-	-	-	-	A amostra de saliva permitiu avaliar o fluxo de radioatividade; 2 pacientes relataram aumento de volume glandular; 5 pacientes: Xerostomia; 4 pacientes: Alterações no paladar; 3 pacientes: Dores
NAKAYAMA, M.; OKIZAKI, A.; TAKAHASHI, K.	2016	Investigar os efeitos da aromaterapia na diminuição dos danos da GS	71	30 – 86 anos	77,5♀ 22,5♂	CDT	100 - 150	-	Pacientes que fizeram tratamento com óleo essencial mostraram maior taxa de acumulação nas glândulas parótida e submandibular.

ROH, S.S.; KIM, D.W.; BAEK, H.J.	2016	Avaliar associação entre xerostomia e alterações na USG	256	14 – 85 anos	87,1 ♀ 12,9 ♂	-	30 (10 pacientes) 60 (1 paciente) 100 (41 pacientes) 130 (2 pacientes) 150 (128 pacientes) 160 (21 pacientes) 180 (53 pacientes)	1 (222 pacientes) 2 (32 pacientes) 3 (2 pacientes)	43,7% dos pacientes: alterações das GS; Parótida mais afetada; 28 pacientes: Xerostomia; 35 pacientes: Xerostomia, mas não tinham alterações na USG; 63 pacientes: Xerostomia e receberam doses entre 100 a 180 mCi;
BHAYANI, M.K. et al.	2015	Examinar a eficácia da sialoendoscopia para sintomas de sialadenite e xerostomia	26	19 – 57 anos	93,2 ♀ 6,8 ♂	77% - Papilífero 15,4% - Folicular 7,8% - Pouco diferenciado	100 – 809	1 (23 pacientes) 2 (1 paciente) 3 (1 paciente) 4 (1 paciente)	Sialadenite: 25 pacientes Xerostomia: 22 pacientes Muco obstruindo o duto da glândula: 22 pacientes Estenose: 18 pacientes Inflamação: 8 pacientes Eritema: 8 pacientes 64% relataram resolução; 28% resolução parcial; 4% sem alteração nos sintomas; 4% regressão da sintomatologia
CHOI, J, S. et al.	2015	Investigar o efeito da terapia de estimulação salivar utilizando pilocarpina na	61	25 – 71 anos	81,9 ♀ 18,1 ♂	Papilífero	100 – 360	-	O tratamento foi eficaz na redução dos sintomas da xerostomia, porém não houve restauração significativa da função da GS após 3 meses de tratamento.

sialadenite induzida por iodo radioativo										
CHOI, J.S. et al.	2015	Investigar a utilidade da sialografia de RM para o avaliação da sialadenite pós RIT	18	31 – 68 anos	94,5 ♀ 5,5 ♂	Papilífero	100 - 180			Sialografia por RM: Estenose e sialectasia ductal, ductos não visualizados e atrofia glandular envolvendo principalmente glândulas parótidas.
CLEMENTE, S.C. et al	2015	Avaliar o risco de efeitos adversos intermédios e a longo prazo pós RIT	-	-	-	-	-	-	-	Prevalência e severidade dos efeitos colaterais são dependentes da dose; Disfunção salivar é a queixa mais frequente (16 – 54%)
KIM, D.W.	2015	Avaliar as características ultrassonográficas dos GS após RIT	202	26 – 84 anos	85,1 ♀ 14,9 ♂	Papilífero	30 (8 pacientes) 100 (22 pacientes) 150 (102 pacientes) 160 (19 pacientes) 180 (51 pacientes)	1 (182 pacientes) 2 (20 pacientes)		46,5% dos pacientes: alterações na parótidas; Prevalencia de envolvimento bilateral; Dose de iodo esta significativamente relacionada com a prevalencia das alterações pós RIT
LEE, H. N. et al	2015	Avaliar sintomas e imagens (USG e TC) de disfunção da glândula salivar pós RIT	164	19 -79 anos	79,3 ♀ 20,7 ♂	96,7% papilífero 3,3 % folicular	30 (46 pacientes) 100 (45 pacientes) 150 (62 pacientes) 200 (4 pacientes) 7 pacientes avaliados individual	1 (157 pacientes) >2 (7 pacientes)		76 (46,3%) queixaram-se de sintomas à disfunção salivar; 46 de 76 pacientes (60,5%): Inchaço da GS; 60 pacientes: dor e / ou inchaço; 28 de 60 pacientes (46,7%) apresentaram envolvimento pré-auricular; A disfunção da glândula salivar aumentou à medida que a dose de iodo aumentou.

WU, C. B. et al.	2015	Avaliar o uso da sialendoscopia para o tto da sialadenite pós RIT	12	24 – 57 anos	75 ♀ 25 ♂	50% Papilífero 50% Folicular	100 (9 pacientes) 150 (3 pacientes)	1 (11 pacientes 100-150 mci) 2 (1 paciente 150 mci)	11 pacientes (91,7%):melhora dos sintomas; 13 glândulas parótidas (68,4%) e 2 submandibulares glândulas (10,5%) apresentaram escores mais altos pós sialoendoscopia
JEONG, S. Y. et al.	2013	Avaliar os efeitos a longo prazo da RIT na função da GS através cintilografias antes e após 5 anos da terapia com iodo.	213	20 – 75 anos	91 ♀ 9 ♂	96% papilífero 4% folicular	100 - 150	-	21,3% das GS: Agravamento da função de captação; 20,3%: diminuição da FE em média 60 meses após uma única sessão de RIT; 16,4% dos pacientes: Sintomas relacionados à disfunção salivar em um período de ate 60 meses após RIT;
ROSARIO, P.W.; CAL SOLARI, M.R.	2013	Investigar danos da RIT às GS e lacrimais com uso de TSHrh	148	46, 4 anos (média)	71 ♀ 29 ♂	91,9% Papilífero 8,1% Folicular	30 (40 pacientes) 100 (60 pacientes) 150 (48 pacientes)	-	5,4% dos pacientes apresentaram sintomatologia oral no 1º ano após iodo e após 18 meses após apenas 4,7%; pacientes que receberam dose de 30 mCi nao apresentou nenhuma sintomatologia
NABAA, B. et al.	2012	Correlacionar a extensão da disfunção salivar utilizando cintilografia e TC sem contraste	40	21 – 80 anos	67,5 ♀ 32,5 ♂	CDT	139 – 150	1 (20 pacientes) 2 (10 pacientes) 3 (4 pacientes) 4 (6 pacientes)	A deterioração na função da parótida e submandibular aumentou conforme o número de sessões; O volume da parótida e da submandibular após o tto diminuiu com o aumento do grau de disfunção na cintilografia

ALMEIDA, J.P. et al	2011	Avaliar os efeitos colaterais tardios da RIT na função das GS	182	23 - 89	87♀ 13♂	97,2 % Papilífero 2,3% Folicular	30 - 450	-	2,8% apresentaram inchaço recorrente; 15,6% disgeusia persistente; Disfagia foi fortemente associada a RIT
JENSEN,S.B. et al.	2010	Avaliar prevalência de hipofunção de GS e xerostomia causada por tratamento pra cancer	-	-	-	-	-	-	O aparecimento de efeitos colaterais é dependente da dose; As parótidas são mais afetadas;
MA,C. et al.	2009	Avaliar os efeitos da amifostina em pacientes pós RIT	130	19 – 81	-	-	-	-	A amifostina não apresentou efeito radioprotetor nas GS
GREWAL, R. K. et al.	2009	Determinar a incidência de efeitos colaterais no 1º ano pós RIT utilizando TSHrh e tratamento com a retirada da supressão hormonal	262	13 - 89 anos	66♀ 34♂	93% Papilífero 4% Folicular 3% Hurthle	29 - 450	-	39% dos pacientes relataram manifestação de pelo menos 1 efeito colateral no 1º ano pós iodo; Prevalência de xerostomia (17%) e inchaço da GS (16%); Os resultados mostraram que pacientes com uso de TSHrh apresentaram maior taxa de inchaço na GS (20%) do que os pacientes que retiraram a supressão hormonal (10%)

5. DISCUSSÃO

O câncer de tireoide é uma das neoplasias endócrinas mais comuns. O tratamento consiste, basicamente, em cirurgia para remoção da tireoide e posterior terapia utilizando iodo radioativo com a finalidade principal de destruição das células cancerígenas remanescentes. O I^{131} pode ser captado pelas glândulas salivares devido ao sistema de cotransporte atribuída à proteína NIS. Todas as GS conseguem captar o iodo, porém as mais prejudicadas são as parótidas pelo fato das células serosas serem mais radiosensíveis.

A maioria dos estudos que foram analisados tiveram como objetivo avaliar a eficácia de diferentes exames de imagem para analisar a disfunção das glândulas salivares após o tratamento com I^{131} . Ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética são exames utilizados para avaliar a morfologia das GS, porém não é realizado para avaliação das funções salivares, sendo a cintilografia o método mais eficaz para essa avaliação

Como as alterações das GS são relativamente bem conhecidas, os estudos tentaram encontrar outros métodos eficazes no diagnóstico de disfunção salivar. Apesar de não serem utilizadas para avaliação da função salivar, ressonância magnética, tomografia computadorizada e USG se mostram úteis como exames complementares, tendo em vista que achados imaginológicos como margens lobuladas e diminuição no volume da GS podem ser considerados indicadores do grau de disfunção salivar induzida por RIT(CHOI et al., 2015; JEONG; HONG; LEE, 2016; KIM, 2015; KIM, 2017; LEE et al., 2015; NABAA et al., 2012; ROH; KIM; BAEK, 2016).

Através da cintilografia é possível avaliar o escore de absorção e função excretória; piora ou diminuição desses parâmetros sugere disfunção salivar. Badam et al (2016) mostraram que pacientes, após o tratamento com iodo radioativo, apresentaram diminuição tanto na taxa de absorção do contraste quanto na função de excreção salivar e que a piora desses escores estava relacionada com o aumento da dosagem de I^{131} administrada e o número de sessões realizadas.

Essa diminuição acontece porque o I^{131} absorvido pelas GS provoca reação inflamatória que ocasiona edema periductal e constrição ductal, dando origem a ductos estreitos e fibróticos, comprometendo dessa forma a função secretora. A radiação também pode provocar degeneração glandular (UPADHYAYA et al., 2017; CHOI et al., 2015).

Diferente desses resultados, a pesquisa realizada por UPADHYAYA et al. (2017), mostrou aumento na função de absorção nas parótidas e submandibulares. Além disso, foi observada diminuição significativa na função excretória da glândula submandibular esquerda. Os autores acreditam que tal resultado pode ser explicado através do mecanismo compensatório.

Esse mecanismo acontece quando as células acinares irradiadas não conseguem secretar saliva e aquelas que não sofreram com a radiação proliferam e aumentam a absorção para assegurar a secreção adequada pelas células do ducto epitelial. Além de tudo isso, ocorre um aumento na produção de mucina (UPADHYAHA et al., 2017).

Porém, essa proliferação celular e hiperprodução de mucina ocasionam obstrução dos ductos acarretando na inflamação e estase da glândula submandibular. Esse dano foi manifestado como diminuição na relação de excreção (UPADHYAYA et al., 2017).

É de comum acordo na literatura que as parótidas são as glândulas mais afetadas após a RIT e que os danos apresentados são dependentes da dose, ou seja, quanto maior a dose, maiores serão os efeitos colaterais (JENSEN et al., 2010; JEONG et al., 2013; KIM, 2017; KIM, 2015; NABAA et al., 2012; NAKAYAMA; OKIZAKI; TAKAHASHI, 2016; WU et al., 2015). Apesar de todas as GS estarem envolvidas no transporte do I^{131} , as parótidas são mais danificadas pelo fato das suas células serosas serem mais sensíveis à radiação, pois secretam grânulos serosos que são ricos em íons metálicos e que devido a radiação podem vazar para o citoplasma causando autólise e morte celular (UPADHYAHA et al., 2017).

Diversos estudos mostram correlação entre a dose de I^{131} administrada e os efeitos colaterais apresentados pelos pacientes (BADAM et al., 2016; CLEMENT et al., 2015; GREWAL et al., 2009; JEONG et al., 2013; KIM, 2015; LEE et al., 2015; NABAA et al., 2012; OKKALIDES, 2016). Os efeitos adversos mais comuns são disfunção salivar, xerostomia e inchaço / dor principalmente na região parotídea, caracterizando sialadenite induzida por RIT.

Segundo Grewal et al. (2009) o aparecimento de efeitos colaterais é maior em pacientes que recebem doses acima de 75 mCi, tendo em vista que pacientes que recebem 30 mCi de I^{131} praticamente não apresentam nenhuma sintomatologia, resultado que também foi encontrado por Rosário e Calsolari (2013).

Almeida et al. (2011) e Jeong et al.(2013) mostraram que a disfunção salivar, diagnosticada através da cintilografia, é mais comum em pacientes que recebem doses a partir de 150 mCi e Grewal et al. (2009) relataram que o aparecimento de xerostomia ocorreu com dosagens acima de 75 mCi.

A sialadenite provocada por radiação pode ocorrer nas primeiras 48 horas após a RIT de forma temporária, mas pode persistir por alguns meses. De modo geral, pode ser classificada em aguda ou crônica. A aguda resulta do aumento da pressão periductal, provocado pelo processo inflamatório, causando ductos estreitos e retenção salivar. Pacientes com sialadenite aguda apresentam dor ou inchaço das GS. Em pacientes com sialadenite crônica, a xerostomia é o sintoma mais proeminente (LEE et al., 2015).

Xerostomia ou sensação de boca seca ocorre quando o fluxo salivar no estado não estimulado é reduzido em cerca de 45 – 50%. Os resultados obtidos por Jeong et al. (2013) e Lee et al. (2015) mostram que a xerostomia está relacionada com a disfunção das glândulas submandibulares, haja vista que elas são responsáveis pela produção de aproximadamente $\frac{3}{4}$ do total de saliva em estado de repouso.

A saliva é crucial na manutenção da integridade dental, diluição de detritos alimentares e bactérias, e da limpeza mecânica da cavidade oral. Diminuição na produção de saliva ou alteração na sua composição contribuem para o início ou progressão de erosão dental e outras lesões pré instaladas. Numa recente pesquisa realizada por Daniel et al. (2017) é relatado que, além da diminuição do fluxo salivar, ocorreu também redução na concentração de fosfato e cálcio no período de até 2 dias após a RIT.

Devido à importância das funções exercidas pela saliva na cavidade oral, estudos tem sido realizados na tentativa de encontrar meios que diminuam os efeitos causados pela RIT às glândulas salivares e que funcionem como tratamento para os sintomas pós tratamento. Uma dessas alternativas é o uso do TSHrh, tendo em vista que o iodo radioativo é eliminado do corpo mais rapidamente depois da preparação do paciente com TSHrh e com isso os efeitos colaterais às GS seriam menores (GREWAL et al., 2009).

Em 2009, Grewal e colaboradores relataram que não houve associação entre a preparação com TSHrh e a diminuição dos efeitos colaterais apresentados pelos pacientes, porém uma pesquisa realizada por Rosário e Calsolari (2013), evidenciou resultados diferentes. Pacientes preparados com TSHrh que receberam 30 mCi de

I^{131} não apresentaram nenhuma sintomatologia e a taxa de disfunção salivar foi bem menor naqueles que receberam doses entre 100 e 150 mCi. Todavia, os autores sugerem que mais pesquisas com diferentes dosagens de I^{131} sejam realizadas para comprovar tais resultados.

Uma abordagem comum para minimizar os efeitos colaterais às GS é o uso de agentes sialogênicos como o suco de limão, massagem das glândulas, mascar chicletes, hidratação frequente, no intuito de aumentar o fluxo salivar pela estimulação glandular e fazer com que o I^{131} passe menos tempo agindo nas GS e conseqüentemente reduzindo a exposição à radiação (CHOI et al., 2015).

Estudos sobre agentes citoprotetores e sialogênicos foram realizados. A pilocarpina, um agente sialogênico, é uma droga (extraída do Jaborandi) parassimpaticomimética que estimula os receptores colinérgicos das GS e diminui os sintomas da xerostomia. Choi et al. (2015) mostraram que 5mg de pilocarpina administrada 3 vezes ao dia durante 3 meses podem reduzir os sintomas da xerostomia, porém não se mostrou eficaz na restauração funcional das GS. Apesar da pilocarpina ser comumente utilizada no tratamento da xerostomia induzida por radioterapia e Síndrome de Sjogren, os estudos que mostrem a eficácia da droga para aliviar a xerostomia associada à RIT ainda são escassos.

A inalação do óleo essencial do limão também foi estudada como uma fonte estimuladora das glândulas salivares. Nakayama, Okizaki e Takahashi (2016) apresentaram resultados favoráveis e explicaram que o limão ativa o sistema nervoso simpático e parassimpático provocando o aumento da secreção salivar, chegando a conclusão de que a inalação do óleo essencial de limão é um meio eficaz e que a secreção da saliva é promovida não apenas pelo sistema nervoso autônomo, mas também por um reflexo condicionado baseado na estimulação olfativa.

Outra alternativa de medicamento que tem sido estudada é a amifostina, uma droga radioprotetora utilizada com frequência durante a radioterapia. O grande desafio enfrentado no uso da amifostina na prática clínica são os efeitos colaterais associados à droga. Estudos tem demonstrado redução significativa dos danos às GS induzidos por RIT, promovendo uma significativa melhora na qualidade de vida dos pacientes, porém a literatura ainda é controversa já que nenhum efeito citoprotetor foi encontrado nos pacientes (MA et al., 2009, 2010).

Também foi relatado que o uso de vitamina E se mostrou benéfico como radioprotetor das GS de pacientes que receberam 100 mCi de I^{131} . Ela é um

componente natural da membrana celular considerada como potente recolhadora de radicais livres, o que reduz significativamente os danos ao DNA e a peroxidação da membrana celular. Espécies reativas de oxigênio ou formação de radicais livres relacionado a RIT provoca um processo citotóxico por peroxidação lipídica que pode levar à morte celular (UPADHYAYA et al., 2017).

Os autores salientaram que apesar do uso da vitamina E ter se mostrado benéfico como tratamento radioprotetor, mais estudos são necessários a fim de avaliar diferentes doses de vitamina E que podem ser utilizadas, assim como diferentes dosagens de I^{131} que foram administradas.

A sialoendoscopia, um tratamento minimamente invasivo, só é utilizada quando todos os outros meios já mencionados (hidratação constante, massagem glandular, agentes sialogênicos) não se mostram eficazes. Estudos tem evidenciado que a sialoendoscopia se mostrou eficaz como opção terapêutica no alívio da sialadenite causada por RIT (BHAYANI et al., 2016; CANZI et al., 2017; WU et al., 2015).

Diante de tudo que foi exposto é evidente a vulnerabilidade das GS frente À RIT, os efeitos adversos e as diversas alternativas em relação ao tratamento da sintomatologia apresentada pelo paciente. Porém são necessários mais estudos que avaliem a menor dose de I^{131} que seja eficaz para o tratamento do CDT e que não surta efeitos colaterais nas GS e qual o meio mais efetivo para a diminuição dos sintomas apresentados pelos pacientes.

6. CONCLUSÃO

No presente estudo foi observado que a terapia com I^{131} é frequentemente empregada como tratamento do câncer diferenciado de tireoide, porém ocasiona efeitos colaterais às GS. A sialadenite pós RIT é relativamente comum quando altas doses de I^{131} , geralmente acima de 75 mCi, são utilizadas e é de caráter transitório na grande maioria das vezes. O aparecimento dos efeitos colaterais está diretamente relacionado com a dosagem de I^{131} administrada e a quantidade de sessões realizadas pelos pacientes.

A literatura mostra vários estudos que têm sido realizados com o intuito de encontrar o meio mais eficaz para o diagnóstico da disfunção salivar, determinação da dosagem que causa o aparecimento dos efeitos colaterais e quais são os mais frequentes e medidas que ajudem na diminuição dos mesmos, porém apresentam resultados um pouco incertos fazendo com que haja necessidade de mais pesquisas na área.

Tendo em vista que a taxa de incidência para o câncer de tireoide aumenta a cada ano, conseqüentemente isto implica no aumento da RIT e do surgimento de efeitos colaterais, fazendo-se necessária a realização de mais estudos na tentativa de encontrar alternativas eficazes para a diminuição do surgimento de efeitos colaterais, bem como uma dosagem que seja efetiva para o tratamento do câncer e que não comprometa as glândulas salivares.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J.P. Late side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer. **Head & Neck Journal of the Sciences and Specialties of the Head and Neck**. v.33, n.5, p.686-690, 2011.

BADAM, R.K. et al. Assessment of Salivary Gland Function Using Salivary Scintigraphy in Pre and Post Radioactive Iodine Therapy in Diagnosed Thyroid Carcinoma Patients. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. v.10, n.1, p. 60 – 62, 2016.

BARNES, L. **Surgical pathology of the head and neck**. 3rded. New York; Informa Healthcare, 2009.

BHAYANI, M.K. et al. Sialendoscopy for Patients with Radioiodine-Induced Sialadenitis and Xerostomia. **Thyroid**. v.25, n.7, p. 834 – 838, 2015.

BONATO, C.C.; ELNECAVE, R.H. Alterações tireoidianas associadas à radiação externa em crianças e adolescentes. **Arquivos Brasileiros de Metabologia e Endocrinologia**. v.55, n.6, p.359 - 366, 2011.

BORGES, A. K. M. **Câncer de tireoide: estudo do efeito idade-período-coorte na incidência, análise do perfil da atenção oncológica no Sistema Único de Saúde e sobrevida de uma coorte hospitalar do Rio de Janeiro**.2017. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, 2017. Disponível em:<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/24102/2/anne_karin_mota.pdf>. Acesso em: 02 de out. 2018

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia*.Brasília, 2014.

CANZI, P. et al. Interventionsialendoscopy for radioiodine-induced sialadenitis: quo vadis? **Acta Otorhinolaryngologica Italica**. v.37, n.2, p. 155 – 159, 2017.

CHOI, J.S. et al. Effects of Salivary Secretion Stimulation on the Treatment of Chronic Radioactive Iodine-Induced Sialadenitis. **Thyroid**. v.25, n.7, p.839 - 845, 2015.

CHOI, J.S. et al. Usefulness of Magnetic Resonance Sialography for the Evaluation of Radioactive Iodine-Induced Sialadenitis. **Annals of Surgical Oncology**. v.22, n.3, p.1007 - 1013, 2015.

CLEMENTE, S.C. et al. Intermediate and Long-term Adverse Effects of Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma - A Systematic Review. **Cancer Treatment Reviews**. v.41, n.10, p.925 – 934, 2015.

DANIEL, F.I. et al. Salivary evaluation in radioactive I¹³¹ treated patients with thyroid carcinoma. **Acta Odontologica Scandinavica**. v.76, n.2, p.148-152, 2017.

DAVIES, L.; WELCH, G. Increase Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973 – 2002. **JAMA**. v.295, n.18, p.2164 – 2167, 2006.

DAVIES, L.; WELCH, G. Current Thyroid Cancer Trends in the United States. **JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery**. v. 140, n.4, p.317 – 322, 2014.

GONZALEZ, J.A. **Desenvolvimento de cálculos dosimétricos para pacientes com câncer diferenciado de tireoide com terapia com ^{131}I (NaI) precedida de rec-hTSH e correlação entre dose absorvida e efeitos deletérios da radiação no organismo humano**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2013.

GREWAL, R.K. et al. Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. **The Journal of Nuclear Medicine**. v.50, n.10, p.1605-1610, 2009.

GUAN, H. et al. Association of High Iodine Intake with the T1799A *BRAF* Mutation in Papillary Thyroid Cancer. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.94, n.5, p. 1612 – 1617, 2009. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article/94/5/1612/2598162>>. Acesso em: 02 de out.2018

INCA. **Estimativa 2016**: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca, 2015.

INCA. **Estimativa 2018**: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca, 2017.

JENSEN, S.B et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. **Supportive Care in Cancer**. v.18, n.8, p. 1039-1060, 2010.

JEONG, S.Y et al. Salivary gland function 5 years after radioactive iodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer: Direct comparison of pre- and postablation scintigraphies and their relation to xerostomia symptoms. **Thyroid**. v.23, n.5, p. 609-616, 2013.

JEONG, S.H.; HONG, H.S.; LEE, E.H. Diagnostic Utility of Acoustic Structure Quantification for Evaluation of Radiation Sialadenitis After Radioactive Iodine Therapy. **Ultrasound in Medicine and Biology**. v.42, n.11, p. 2553 - 2561, 2016.

KIM, D.W. Computed Tomography Features of the Major Salivary Glands After Radioactive Iodine Ablation in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. **La Radiologia Medica**. v.123, n.1, p.20 - 27, 2017.

KIM, D.W. Ultrasonographic Features of the Major Salivary Glands After Radioactive Iodine Ablation in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. **Ultrasound in Medicine and Biology**. v.41, n.10, p.2640 - 2645, 2015.

KIM, Y.M. et al. Salivary gland function after sialendoscopy for treatment of chronic radioiodine-induced sialadenitis. **Head & Neck Journal of the Sciences and Specialties of the Head and Neck**. v. 38, n.1, p. 51 – 58, 2016.

LEE, H. N et al. Salivary gland dysfunction after radioactive iodine (I^{131}) therapy in patients following total thyroidectomy: emphasis on radioactive iodine therapy dose. **Clinical Imaging**. v.39, n.3, p.396-400, 2015.

MA, C et al. Amifostine for salivary glands in high-dose radioactive iodine treated differentiated thyroid cancer (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. n.4, Art. No.: CD007956, 2009.

NABAA, B. et al. Assessment of Salivary Gland Dysfunction after Radioiodine Therapy for Thyroid Carcinoma Using Non-Contrast-Enhanced CT: The Significance of Changes in Volume and Attenuation of the Glands. **American Journal of Neuroradiology**. v.33, n.10, p.1964 - 1970, 2012.

NAKAYAMA, M.; OKIZAKI, A.; TAKAHASHI, K. A Randomized Controlled Trial for the Effectiveness of Aromatherapy in Decreasing Salivary Gland Damage following Radioactive Iodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. **BioMed Research International**. v.2016, p., 1- 6, 2016.

OKKALIDES, D. Thyroid patient salivary radioiodine transit and dysfunction assessment using chewing gums. **Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals**. v.31, n.9, p.330-341, 2016.

ROH, S.S; KIM, D.W; BAEK, H.J. Association of xerostomia and ultrasonographic features of the major salivary glands after radioactive iodine ablation for papillary thyroid carcinoma. **American Journal of Roentgenology**. v.207, n.5, p.1077-1081, 2016.

ROSARIO, P.W.; CALSOLARI, M.R. Salivary and Lacrimal Gland Dysfunction After Remnant Ablation with Radioactive Iodine in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Prepared with Recombinant Human Thyrotropin. **Thyroid**. v.23, n.5, p.617 – 619, 2013.

SITE DIDÁTICO DE ANATOMIA PATOLÓGICA, NEUROLOGIA E NEUROIMAGEM. Disponível em: <<http://anatpat.unicamp.br/lamendo14.html>>. Acesso em: 08 de nov. 2018

UPADHYAYA, A. et al. Effects of first radioiodine ablation on functions of salivary glands in patients with differentiated thyroid cancer. **Medicine**. v.96, n.25, p. e7164, 2017.

UPADHYAYA, A. et al. Radioprotective effect of vitamin E on salivary glands after radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer: a randomized-controlled trial. **Nuclear Medicine Communications**. v.38, n.11, p.891-903, 2017.

VIANNA, D. M. The histological rarity of thyroid cancer. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. v.78, n.4, p. 48 – 51, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/bjorl/v78n4/en_v78n4a10.pdf>. Acesso em: 02 de out. 2018

WU, C.B. et al. Sialendoscopy-Assited Treatment for Radioiodine-Induced Sialadenitis. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**. v.73, n.3, p.475 - 481, 2015.

XING, M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. **NatureReviewsCancer**. v.13, n.3., p. 184 – 199, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3791171/pdf/nihms514651.pdf>>. Acesso em: 02 de out. 2018