CHRISTYAN HIROSHI IIDA

**Avaliação funcional das glândulas salivares maiores por meio
da técnica imagiológica de cintilografia**

São Paulo

2021

CHRISTYAN HIROSHI IIDA

**Avaliação funcional das glândulas salivares maiores por meio
da técnica imaginológica de cintilografia**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação Diagnóstico Bucal, Radiologia Odontológica e Imaginologia para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Emiko Saito Arita

São Paulo

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

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

Iida, Christyan Hiroshi.
Avaliação funcional das glândulas salivares maiores por meio da técnica imaginológica de cintilografia / Christyan Hiroshi Iida; orientadora Emiko Saito Arita. -- São Paulo, 2021.
81 p. : fig. , tab. ; graf. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Bucal, Radiologia Odontológica e Imaginologia. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.
Versão corrigida.

1. Glândulas salivares. 2. Saliva. 3. Cintilografia. 4. Síndrome de Sjögren. 5. Xerostomia. I. Arita, Emiko Saito. II. Título.

lida CH. Avaliação funcional das glândulas salivares maiores por meio da técnica imagiológica de cintilografia. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 12/03/2021

Banca Examinadora

Prof.(a) Dr(a). Plauto Christopher Aranha Watanabe

Instituição: FORP/USP

Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Marina Cleia Palo Prado

Instituição: FORP/USP

Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Reinaldo Abdala Júnior

Instituição: UniFSP

Julgamento: Aprovado

À minha família, que sempre me apoiaram e ficaram ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Nelson Massashi Iida e Hiromi Yamakawa Iida, meus maiores apoiadores e aqueles por quem tenho a maior admiração pela história de superação, até onde chegaram e ainda chegarão. Agradeço imensamente por toda ajuda e compreensão em todos os momentos.

Às minhas irmãs, Cynthia Mayumi Iida e Letycia Mary Iida, por terem me ajudado nos momentos difíceis, pela compreensão e afetividade.

À minha orientadora, Professora Emiko Saito Arita, sou imensamente grato por ter sido minha maior apoiadora na pós graduação, por ter acreditado no meu potencial, por todos os conselhos e conhecimentos não somente do mundo acadêmico, mas de uma vida toda, o qual lembrarei sempre.

Aos meus amigos da pós graduação, por toda ajuda sempre e por todos os momentos divertidos e produtivos. Sempre nos apoiando, deixando nosso dia a dia mais feliz. A amizade de todos é muito importante, nos fazem seguir em frente e continuar a fazer aquilo que gostamos e acreditamos.

À secretária do departamento de radiologia, Cidinha, sempre digo que é a nossa mãe no departamento. Sempre nos lembra do que devemos fazer, é a salvação de todos na pós graduação. Sempre muito atenciosa, paciente e gentil. Nosso dia só começa quando ela está.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

lida CH. Avaliação funcional das glândulas salivares maiores por meio da técnica imagiológica de cintilografia [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2021. Versão Corrigida.

As glândulas salivares são de grande importância para a cavidade oral, protegendo e mantendo-a úmida com a produção de saliva. No entanto, o envelhecimento e a Síndrome de Sjögren podem afetar a função glandular, diminuindo o fluxo e a produção salivar. O objetivo principal desta pesquisa foi avaliar o grau de funcionalidade das glândulas salivares maiores com diferentes alterações patológicas por meio de imagens cintilográficas. O objetivo secundário, por sua vez, foi avaliar a função glandular por meio de análises de pixel e qualitativa visual. Foram incluídos 30 pacientes com queixas de boca seca e ou suspeita de Síndrome de Sjögren, os quais foram submetidos à cintilografia de glândula salivar. As imagens cintilográficas foram avaliadas quantitativo e qualitativamente. A intensidade de pixel dos cintigramas por meio da escala de cinza foi avaliada afim de comparar com a análise visual, sob um ROI de 2 cm² pelo software ImageJ. A concordância interobservadores foi realizada por meio do teste Kappa. Todas as análises estatísticas foram realizadas a um nível de significância de 5%, utilizando-se o software IBM SPSS Statistics 17, SPSS®, Inc, Chicago, IL. Para os dados quantitativos, foi verificada a adesão à curva de normalidade, utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Mediante a ausência de normalidade dos dados, foram feitas comparações entre grupos utilizando o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e para correlações entre os dados quantitativos e qualitativos, o teste não paramétrico de Spearman. Diante dos resultados encontrados, os pacientes com SS + Lúpus apresentaram uma taxa de captação maior do que o grupo de SS, o qual foi significativa. Houve também uma boa concordância interobservador e apresentou também uma correlação inversamente proporcional entre a idade e o valor de pixel.

Palavras-chave: Glândula salivar, Saliva, Cintilografia, Síndrome de Sjögren, Xerostomia.

ABSTRACT

Iida CH. Functional assessment of major salivary glands using scintigraphy imaging technique [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2021. Versão Corrigida.

Salivary glands are of great importance for the oral cavity, protecting it and keeping it moist with the production of saliva. However, aging and Sjögren's syndrome can affect glandular function, decreasing salivary flow and production. The main objective of this research was to evaluate the degree of functionality of the major salivary glands with different pathological changes using scintigraphic images. The secondary objective, in turn, was to assess glandular function through pixel and visual qualitative analyzes. Thirty patients with complaints of dry mouth and or suspected Sjögren's syndrome were included, who underwent salivary gland scintigraphy. Scintigraphic images were assessed both quantitatively and qualitatively. The pixel intensity of the scintigrams using the gray scale was evaluated in order to compare with the visual analysis, under an ROI of 2 cm² by the ImageJ software. The interobserver agreement was performed using the Kappa test. All statistical analyzes were performed at a significance level of 5%, using the IBM SPSS Statistics 17, SPSS®, Inc, Chicago, IL software. For quantitative data, adherence to the normality curve was verified using the Shapiro-Wilk test. Due to the absence of normal data, comparisons were made between groups using the Kruskal-Wallis non-parametric test and for correlations between quantitative and qualitative data, the Spearman non-parametric test. In view of the results found, patients with SS + Lupus had a higher uptake rate than the SS group, which was significant. There was also a good interobserver agreement and it also showed an inversely proportional correlation between age and pixel value.

Keywords: Salivary gland, Saliva, Scintigraphy, Sjogren's syndrome, Xerostomia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1 -	Ácino e seu sistema de ductos.....	28
Figura 2.2 –	Fluxograma sobre a estratégia de busca.....	37
Figura 2.3 –	Aparelho de gama-câmara cintilográfica.....	40
Figura 2.4 -	Exemplo de cintilografia de glândula salivar normal com captação normal de traçador.....	42
Figura 2.5 -	Padrão dos escores de captação de U0 – U3 nas glândulas parótidas, baseado na avaliação visual.....	44
Figura 4.1 –	Cintigrama obtido no período de 41 minutos. Paciente apresentando captação normal nas parótidas, mas reduzida nas submandibulares.....	49
Figura 4.2 –	Regiões de interesse na imagem cintilográfica.....	51
Figura 5.1 -	Distribuição dos pacientes em cada grupo (porcentagem).....	54
Gráfico 5.1 -	Tamanho amostral referente à glândula parótida (2 por paciente).....	55
Gráfico 5.2 -	Tamanho amostral referente à glândula submandibular (2 por paciente).....	55
Gráfico 5.3 -	Gráfico da análise qualitativa das imagens cintilográficas. Valores relacionados ao número de glândulas.....	59
Gráfico 5.4 -	Valor do pixel em captação máxima no grupo I.....	60

Gráfico 5.5 - Valor do pixel em captação máxima no grupo II.....	61
Gráfico 5.6 - Valor do pixel em captação máxima no grupo III.....	61
Gráfico 5.7 - Valor do pixel em captação máxima no grupo IV.....	62
Gráfico 5.8 - Valor do pixel em captação máxima no grupo V.....	62
Gráfico 5.9 - Valor do pixel em captação máxima no grupo VI.....	63

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 2.1 - Diagnóstico diferencial para a xerostomia.....	30
Quadro 2.2 - Critérios de classificação internacional revisados para a Síndrome de Sjögren.....	33
Quadro 2.3 - Imagiologia das glândulas salivares e suas indicações mais comum.....	35
Quadro 2.4 – Critérios de inclusão e exclusão.....	36
Quadro 2.5 - Lista de estudos que investigam a cintilografia da glândula salivar em correlação com a Síndrome de Sjögren.....	38
Tabela 5.1 - Estatística descritiva relacionado à Idade.....	53
Tabela 5.2 - Taxa de captação máxima (uptake counts) e de esvaziamento da parótida e seus respectivos minutos para os pacientes com Sjögren.....	56
Tabela 5.3 - Taxa de captação máxima (uptake counts) e de esvaziamento da parótida e seus respectivos minutos para os pacientes com Lúpus e Sjögren.....	57
Tabela 5.4 - Taxa de captação máxima (uptake counts) e de esvaziamento da parótida e seus respectivos minutos para os pacientes com Lúpus.....	57
Tabela 5.5 - Taxa de captação máxima (uptake counts) e de esvaziamento da submandibular e seus respectivos minutos para os pacientes com Sjögren.....	58

Tabela 5.6 - Taxa de captação máxima (uptake counts) e de esvaziamento da submandibular e seus respectivos minutos para os pacientes com SS e Lúpus.....	58
Tabela 5.7 - Taxa de captação máxima (uptake counts) e de esvaziamento da submandibular e seus respectivos minutos para os pacientes com Lúpus.....	58
Tabela 5.8 - Correlação entre idade e valor de pixel.....	63
Tabela 5.9 - Tabela resumo dos valores de significância estatística.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida (acquired immunodeficiency syndrome em inglês)
CGS	Cintilografia de Glândula Salivar
Cl ⁺	Cloro
CT	Tomografia computadorizada (computed tomography em inglês)
EF	Fração ou taxa de ejeção (ejection fraction em inglês)
FDG	Fluorodeoxiglicose
HCV	Hepatite C (hepatitis C virus em inglês)
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (human immunodeficiency vírus em inglês)
MAR	Taxa de acumulação máxima (Maximum accumulation ratio em inglês)
MI	Mililitro
MRI	imagem de ressonância magnética (magnetic resonance imaging em inglês)
MESH	Títulos de assuntos médicos (Medical Subject Headings em inglês)
MSR	Razão de secreção máxima (maximum secretion ratio em inglês)
Na ⁺	Sódio
POI	Índice de atividade oral pós-estimulatória (post-stimulatory oral activity index)
PRI	Índice de atividade oral pré-estimulatória (pre-stimulatory oral activity index em inglês)
PRISMA	Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses em inglês)
ROI	Regiões de interesse (Regions of interest em inglês)
SS	Síndrome de Sjögren
Tmin	Intervalo de tempo da estimulação à contagem mínima (time interval from stimulation to minimum count em inglês)
UR	Taxa de captação (uptake rate em inglês)
US	Ultrassom (ultrasound em inglês)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	REVISÃO DE LITERATURA	27
2.1	FISIOLOGIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES	27
2.2	XEROSTOMIA	29
2.3	SÍNDROME DE SJÖGREN	31
2.4	IMAGIOLOGIA	34
2.4.1	Cintilografia de glândulas salivares: Revisão de literatura	35
3	PROPOSIÇÃO	46
4	MATERIAL E MÉTODOS	47
4.1	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	47
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE PACIENTES.....	47
4.3	TÉCNICA DE IMAGEM	48
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	52
5	RESULTADOS.....	53
6	DISCUSSÃO	65
7	CONCLUSÕES	69
	REFERÊNCIAS.....	71
	ANEXO.....	79

1 INTRODUÇÃO

A saúde oral e a manutenção do organismo são temas os quais possuem forte relação entre si e uma presença não exclusiva da comunidade científica, mas de uma sociedade cuja preocupação em sempre optar por uma qualidade de vida melhor, embora subjetiva, torna-se cada vez mais evidente.

Neste quesito, a homeostase das glândulas salivares, por exemplo, está intimamente relacionada com a qualidade de vida, visto que a produção da saliva inicia o processo de digestão de alimentos; influencia o paladar; mantém a integridade e lubrificação de toda a cavidade intraoral, atuando como antifúngica, antiviral e antibacteriana, desempenhando um papel importante na estabilização do pH em níveis adequados. (1–3)

O trabalho em conjunto de 700-1000 glândulas salivares menores distribuídas aleatoriamente pelo trato aerodigestivo superior, incluindo seios paranasais e espaços parafaríngeos e as 3 glândulas salivares maiores, a parótida, submandibular e sublingual, são responsáveis por toda essa manutenção (1,4). A taxa de fluxo salivar, no entanto, pode ser afetada por determinadas condições como o envelhecimento, cujas baixas taxas são comumente vistas em pessoas de idade mais avançada (5).

Com o envelhecimento, as pessoas tendem a apresentar doenças orais relacionadas a xerostomia (6), cuja principal característica é a disfunção das glândulas salivares, reduzindo a taxa de fluxo salivar, condição a qual pode causar alteração no paladar e na fala, bem como nos hábitos alimentares, proporcionando um aumento da suscetibilidade à cárie dentária e infecções oportunistas da cavidade oral (7). Todavia, a manifestação da xerostomia pode ser apenas um sinal de algo maior acontecendo no organismo. De caráter multifatorial, ela pode ser causada por reações às drogas, vírus, radioterapia e quimioterapia, ou de doenças autoimunes como a Síndrome de Sjögren (SS). (8–11)

Com predileção para o gênero feminino (proporção 9:1 de mulheres para homens) (4,12), a SS é uma desordem crônica presenciada mais por idosos, caracterizada por uma infiltração linfocítica focal das glândulas exócrinas, comprometendo-a funcionalmente de forma significativa (13–15). Condição relativamente comum, afetando milhões de indivíduos mundialmente, ela pode ser descrita como uma doença isolada do tecido conjuntivo (SS primária) ou associada a outras doenças do tecido conjuntivo (SS secundária), mostrando respostas imunes adaptativas exageradas tanto localmente como sistematicamente (16). Embora seja a maior causadora de xerostomia (17,18), o conhecimento sobre sua etiologia permanece uma incógnita (19).

Com o advento desta doença, as queixas sobre boca seca aumentam expressivamente. No entanto, estas não refletem necessariamente a severidade da doença em si, muito menos a sua confirmação (9,10,20–22), sendo necessário, portanto, métodos que avaliem a função glandular das glândulas salivares. A exemplo temos a sialometria, cintilografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada e a sialografia de contraste, técnica considerada padrão ouro (13). Embora seja de baixo custo, a sialografia é considerada um método invasivo, apresentando complicações e limitações como dor, perfuração ductal, formação de fístulas, infecção glandular e baixo nível de informações sobre função salivar (23).

Contrapondo-se ao que hoje é considerado o padrão ouro, a cintilografia de glândula salivar (CGS) apresenta-se como uma alternativa a qual analisa funcionalmente o envolvimento das glândulas em pacientes xerostômicos (24–26). Considerado uma técnica não-invasiva (radiotraçador pode ser administrado via intravenosa, oral, inalatória ou subcutânea), é um método bem tolerado pelos pacientes (13)(25). Apresenta uma técnica de rápida e fácil execução sem comprometer a fisiologia do corpo humano (27,28). Além disso, fornece informações sobre o envolvimento do parênquima e a excreção de todas as glândulas salivares maiores com apenas uma injeção intravenosa (13).

Mesmo que seja amplamente utilizado para avaliar pacientes xerostômicos, dados de padronização deste método não estão totalmente compactuado com a avaliação da Síndrome de Sjögren (20,24), necessitando também de mais estudos relacionados a sua interpretação, a qual é baseada na acuidade visual. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar os aspectos imagiológicos das glândulas salivares maiores por meio da medicina nuclear, utilizando-se da cintilografia de glândulas salivares.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FISIOLOGIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES

A cavidade oral é protegida tanto por uma membrana mucosa como pela saliva, responsáveis por mantê-la úmida. Composta por muco, água, enzimas para clivar glicogênio, amido e imunoglobulinas, a saliva desempenha um papel fundamental na deglutição, digestão, paladar; integridade e lubrificação de toda a cavidade intraoral, atuando como antifúngica, antiviral e antibacteriana, além de estabilizar o pH a níveis adequados (1–3).

A fim de produzir em média 1,5 litros de saliva diariamente (29), são necessárias o trabalho em conjunto de mais de 700 glândulas salivares menores espalhada por toda a cavidade orofaríngea, embora também presente em seios, laringe e cavidade paranasal, além de 3 principais chamadas glândulas salivares maiores: parótida, submandibular e sublingual (1,4).

Todas possuem a mesma origem embrionária, provenientes da camada ectodérmica. Entre a sexta e a décima semana de vida da fase embrionária, o acúmulo de células na porção anterior do embrião estabelece a formação de estruturas típicas de uma glândula como os ácinos e os ductos excretores. Durante seu desenvolvimento, o tecido linfático se encontra dentro das estruturas glandulares, principalmente da parótida, enaltecendo a relação entre o envolvimento das glândulas salivares com doenças do sistema linfático como infecções virais e inflamações (3,4).

As glândulas salivares são glândulas de secreção externa ou exócrinas e são consideradas do tipo túbulo-acinosa (3). Portanto, são compostas por inúmeros ácinos dispostos estruturalmente sob aspecto tubular, terminando em ductos excretores (figura 2.1). Os ácinos fazem parte da estrutura parenquimal da glândula e são chamadas de peças terminais secretoras, as quais formam a chamada saliva primária (isotônica em relação ao plasma) (29–31).

Figura 2.1 - Ácino e seu sistema de ductos. O ácino é composto por células acinares, responsáveis pela produção da saliva primária. Esta passará pelo ducto intercalado, a qual possui um epitélio de aspecto cubóide monocamada, seguido pelo ducto estriado, aspecto colunar, passando pelo ducto excretor com epitélio de aspecto colunar de múltiplas camadas, levando a saliva secundária à cavidade oral. As células mioepiteliais circundam apenas as células acinares e o ducto intercalado

Fonte: Pedersen et al. (31)

Circundando as células acinosas e os ductos, temos a presença de inúmeras células mioepiteliais as quais variam em número de glândula para glândula. Estas células demonstraram que além de apoiar o parênquima subjacente, por meio do sistema nervoso autônomo, são acionadas e exercem um movimento de contração. Tal contração gera uma pressão interna na glândula fazendo com que a saliva primária (isotônica) seja expelida com um fluxo mais acelerado, superando a resistência periférica, contrária ao fluxo, reduzindo o volume luminal (32).

A medida que esta saliva percorre através dos ductos intercalados, estriados e excretores, ocorre uma reabsorção eletrolítica de sais como Na^+ (sódio) e Cl^- (cloro) a fim de torná-la hipotônica em relação ao plasma (saliva secundária), desembocando na cavidade oral pelo ducto de Stensen ou parotídeo; ducto de Wharton ou submandibular (29,30). Caso a concentração de Na^+ na saliva fosse maior, não seria possível, a exemplo, distinguir o sabor salgado, mas acima de tudo, seria necessária a sua dissolução, aumentando expressivamente a ingestão de água e a exigência sobre o sistema renal.

A função e a disfunção da glândula salivar estão diretamente ligadas a vários fatores os quais promovem alterações quantitativas e qualitativas na produção da saliva. Um quadro clínico com redução na secreção pode variar de uma hipofunção leve a grave, ou ao um aumento (hiperfunção), conhecido como sialorréia. O ciclo circadiano, a exemplo, influencia especificamente para cada glândula, podendo aumentar a taxa de fluxo salivar não estimulada em determinados horários de picos, seguido de um relaxamento ou uma menor taxa nos demais horários. Portanto, há uma importância dos ritmos circadianos impactando nas variações tanto da taxa como da composição salivar nos determinados horários, as quais serão analisadas seja para pesquisas ou fins clínicos (29,31).

Casos os quais observamos uma redução na taxa salivar são comumente vistos em indivíduos desidratados, passando longos períodos sem ingerir líquidos (33), ou mesmo relacionado ao tamanho das glândulas, proporcional a taxa de fluxo salivar. No entanto, ao passar pela fase do envelhecimento, há uma redução na qualidade de vida (5,6) como consequência de uma associação de fatores como a alteração e degeneração da estrutura da glândula, ocorrendo a perda de ácinos secretores ou estar associada a presença de condições sistêmicas, sejam elas causadas por processos patológicos ou não, como a xerostomia (29,34).

2.2 XEROSTOMIA

A xerostomia nada mais é do que a queixa da boca seca devido a uma redução de 40-50% na taxa de fluxo salivar total não estimulada ou de alterações na composição salivar em relação as mucinas lubrificantes, dando essa percepção de secura na boca. Queixa comum em aproximadamente 10% da população adulta, embora a prevalência seja estimada próximo a 50% (34), ela é mais presente em idosos do que em jovens e em mulheres do que em homens. As manifestações clínicas mais comuns em pacientes xerostômicos são a sensação de queimação da boca, dificuldades em deglutir, falar, halitose, alteração no paladar, lábios rachados, candidíase oral, cáries, entre outras (5,7).

Esta condição, no entanto, está fortemente associada a múltiplos fatores (Tabela 2.1) como uso de medicamentos, estilos de vida, fatores sistêmicos, ou de doenças autoimunes como a Síndrome de Sjögren, a maior causadora de xerostomia (8–11,17,18,35).

Quadro 2.1 - Diagnóstico diferencial para a xerostomia. Divisão em dois grandes grupos: Fatores Sistêmicos, o qual podemos citar as doenças endócrinas, autoimunes, infecciosas e granulomatosas; os Fatores Locais que podem causar xerostomia incluem medicamentos, radioterapia de cabeça e pescoço e fatores de estilo de vida

Fatores Sistêmicos		Fatores Locais	
Causas endócrinas	Diabetes mellitus	Medicamentos (mais comuns)	Agentes anticolinérgicos
	Doença autoimune da tireóide		medicamentos antiparkinsoniano
Causas autoimunes	Síndrome de Sjögren		antidepressivos
	Artrite reumatóide		antipsicóticos
	Lúpus eritematoso sistêmico		antihistamínicos
	Escleroderma		antihipertensivos
	Cirrose biliar primária		agentes sedativos
Causas infecciosas	Actinomicose		Drogas anti-HIV
	Vírus da imunodeficiência humana		Drogas citotóxicas
	Vírus da hepatite C		drogas antineoplásicas
	vírus t-linfotrópico humano tipo 1		Opióides
		Radiação de cabeça e pescoço	
	Citomegalovírus	Estilo de vida	
	Vírus Epstein-Barr		Uso de tabaco
Causa granulomatosa	Tuberculose		Uso de álcool
	Sarcoidose		consumo de bebida com cafeína
Outras causas sistêmicas	Doença do enxerto contra hospedeiro pós transplante de células tronco		Desidratação
	doença renal em estágio final		Ronco pesado
	Hemocromatose		Respiração pela boca
	Amiloidose		infecções do trato respiratório superior
	Doença de Parkinson		
	Displasia ectodérmica		
	Processo de envelhecimento		

Fonte: Millsop et al. (34)

2.3 SÍNDROME DE SJÖGREN

Dentre as diversas causas de boca seca, a Síndrome de Sjögren possui grande relevância, visto que afeta milhares de pessoas (13,36–38), implicando diretamente na qualidade de vida. É uma doença inflamatória autoimune caracterizada por uma infiltração linfocítica focal e destruição das glândulas exócrinas (13–15). Ou seja, clinicamente observamos principalmente o envolvimento das glândulas salivares e lacrimais, levando a um hipofuncionamento e sintomas de *sicca* (39). Geralmente é uma doença subdiagnosticada, isto é, os médicos não possuem discernimento para reconhecê-la devido aos vários sintomas característicos de outras doenças ou medicamentos dessa condição sistêmica ou simplesmente pelo fato do paciente não dar a importância necessária a bocas e olhos secos (15,38).

Com predileção para o gênero feminino (9:1) em sua quarta e quinta década de vida principalmente (4,12), a Síndrome de Sjögren pode ser classificada como sendo primária (isolada do tecido conjuntivo), caracterizada pela presença de xeroftalmia e xerostomia, embora possa apresentar manifestações sistêmicas da doença; secundária, a qual apresenta ambas disfunções salivar e lacrimal, mas com a presença de uma outra doença autoimune do tecido conjuntivo, sendo a artrite reumatóide a mais correlacionada, seguida de lúpus eritematoso e escleroderma (16,34).

Sua etiologia é controversa e as queixas de boca seca não se limitam à apenas essa doença (9,10,20–22), nem indicam o grau de severidade. Mas sabe-se que ela é multifatorial (19), causado por respostas imunes inatas adaptativas exageradas frente a um patógeno, rompendo as células epiteliais da glândula salivar, envolvendo tanto os macrófagos, células dendríticas e linfócitos B e T, estas promovendo a infiltração linfocítica nas glândulas, essenciais para o desenvolvimento da síndrome (34,38,40).

Entre possíveis discussões, há uma possível correlação entre fatores genéticos e SS por meio de vários relatos de caso os quais dois ou mais membros de uma família desenvolvem a síndrome (41). Casos de gêmeos desenvolvendo também foram relatados (42). Esta suporta a teoria de que há uma susceptibilidade genética ao desenvolvimento de anticorpos encontrados na SS (14), sendo necessário mais estudos envolvidos.

Há ainda a hipótese de correlacionarmos uma possível infecção viral como dos vírus Epstein-Barr, da hepatite C (HCV) e da leucemia de células T humanas com a SS (14,42). Isto pode ocorrer porque o organismo desencadeará um aumento da resposta imune cuja destruição incluirá não somente os vírus, mas as células e tecidos pelo fato de apresentarem semelhanças entre as sequências de aminoácidos e entre os peptídeos estranhos e os auto-peptídeos (43). No entanto, alguns vírus podem apresentar sintomas semelhantes à SS como o HCV e o vírus da imunodeficiência humana (HIV), os quais causam danos as glândulas salivares, sendo necessário atenção durante o diagnóstico para uma melhor conduta clínico-laboratorial (38,42).

O fato da SS estar fortemente relacionado as mulheres indica também uma possível relação com os hormônios sexuais. O estrogênio é um hormônio o qual possui um papel importante no desenvolvimento das respostas imunes, modulando o crescimento de linfócitos, diferenciação de antígenos, produção de citocinas, anticorpos, bem como a sobrevivência da célula ou sua apoptose. Doenças ou vírus como citados anteriormente os quais promovem o aumento da resposta imune fazem com que o estrogênio estimule as atividades dos linfócitos B. No entanto, durante a menopausa a concentração de estrogênio reduz drasticamente de tal forma que a resposta imune seja reduzida também, tornando este momento mais susceptível ao desenvolvimento da síndrome (14,15,38,44).

Mesmo com o avanço da medicina e o advento de novas tecnologias não foram suficientes para a resolução de uma metodologia simples, rápida e eficaz de diagnóstico e gerenciamento da síndrome, tornando o processo estressante e as vezes frustrante, visto que o intervalo entre os sintomas iniciais e um diagnóstico definitivo pode chegar de 6 a 10 anos (38). De tempos, novos critérios surgem para numa tentativa em conjunto com várias especialidades médicas e odontológicas, fornecer soluções para um diagnóstico mais preciso.

Embora há um consenso de que o padrão ouro seja a avaliação feita por um especialista clínico (45), um conjunto de critérios foi estabelecido para o diagnóstico da doença. Os Critérios de Diagnóstico Americano-Europeu (Tabela 2.2), revisados em 2002, permitem o diagnóstico da SS primária, desde que satisfaça ao menos um dos dois critérios objetivos, IV e VI, bem como a classificação da SS, desde que apresente 4 dos 6 critérios, sendo um deles IV ou VI; apresente 3 dos 4 critérios objetivos, III, IV, V ou VI (39,46).

Quadro 2.2 - Critérios de classificação internacional revisados para a Síndrome de Sjögren. Uma classificação de SS é aceitável quando: A - quatro dos seis critérios estão presentes, apresentando obrigatoriamente o IV ou VI; B - presença de três dos quatro critérios objetivos, III, IV, V ou VI

Critérios	
I	Sintomas oculares: pelo menos um dos seguintes
	1. Olhos secos diariamente por > 3 meses
	2. Sensação persistente de areia ou cascalho
	3. Uso de substitutos de lágrima > 3 vezes ao dia
II	Sintomas orais: pelo menos um dos seguintes
	1. Boca seca diariamente > 3 meses
	2. Edema recorrente das glândulas salivares
	3. Uso de líquido para ajudar a engolir alimentos
III	Sinais oculares: pelo menos um dos seguintes
	1. Teste I de Schirmers (≤ 5 mm em 5 min)
	2. Pontuação de Rose Bengal (≥ 4)
IV	Histopatologia: sialoadenite linfocítica focal com pontuação de foco ≥ 1 por 4 mm² de tecido
V	Envolvimento da glândula salivar: pelo menos um dos seguintes
	1. Fluxo salivar não estimulado $\leq 1,5$ ml / 15 min
	2. Sialografia de parótida anormal
	3. Cintilografia salivar anormal
VI	Autoanticorpos: presença de Ro (SSA) ou La (SSB) ou ambos, no soro

Fonte: Bayeto et al. (38)

Além disso, critérios de exclusão foram estipulados pelo fato de impedirem o diagnóstico de SS, visto que não há uma exclusividade restringindo os sintomas das condições, como pode ser visto pela xerostomia, apresentada por várias doenças.

Logo, constitui o critério de exclusão o tratamento prévio com radiação de cabeça e pescoço, infecção por hepatite C, HIV / AIDS, linfoma pré-existente, sarcoidose, doença do enxerto contra o hospedeiro e uso de medicamentos anticolinérgicos (46).

É inegável pensar que há, portanto, um diagnóstico simples e eficaz quando lidamos com tantas doenças semelhantes a SS devido as suas características xerostômicas. Tão pouco a distinção entre graus de severidades. Com isso, é fundamental a complementação das avaliações clínicas por meio de métodos que avaliem a função glandular das glândulas salivares.

2.4 IMAGIOLOGIA

A imagiologia da glândula salivar é ampla (Tabela 2.3) apresentando a sialografia de contraste como padrão ouro (1,13), sendo uma das mais antigas a ser utilizada na patologia salivar. No entanto é um procedimento invasivo, nem sempre disponível, com dificuldades técnicas associadas a complicações como perfuração ductal, formação de fístulas, infecção glandular, além de reações adversas ocasionadas pelo agente de contraste, sendo contraindicado àqueles contendo iodo em caso de reação alérgica. Somado a essas características, informações sobre a função glandular são insuficientes, bem como ocorre com a maioria das outras técnicas (13,23,25,47).

Quadro 2.3 - Imagiologia das glândulas salivares e suas indicações mais comum. A cintilografia é preferida para o exame de danos parenquimatosos e da função glandular, principalmente na SS

Não indicado: -

De valor limitado: (+)

Justo: +

Bom: ++

Muito bom: +++

	Sialografia	Raio-X	Cintilografia	MRI	US	CT	18F-FDG
Função	-	-	+++	-	-	-	-
Cálculo	++	(+)	-	+	++	++	-
Tumor	-	-	-	+++	+	++	(+)
Infecção	-	-	(+)	++	+	++	(+)
Sjögren	+	-	+++	+	+	+	-

Fonte: Afzelius et al. (47)

2.4.1 Cintilografia de glândulas salivares: Revisão de literatura

Para uma melhor abordagem sobre os recentes avanços, aplicabilidade e confiabilidade relacionados aos exames cintilográficos em pacientes com Síndrome de Sjögren, foi realizada uma revisão da literatura entre 2010 e 2020, no que diz respeito a validade diagnóstica para SS. Os estudos elegíveis foram identificados pesquisando na literatura eletrônica PubMed (última atualização de pesquisa em setembro de 2020), combinando o termo chave MESH "Sjögren's syndrome" com os seguintes termos MESH: "radionuclide imaging"; "scintigraphy"; "scintillation counting" e "gamma cameras". Foram também verificadas as referências utilizadas em cada artigo para identificar potenciais artigos elegíveis a serem adicionados.

Para uma melhor padronização da revisão, o protocolo PRISMA foi utilizado durante a avaliação dos dados encontrados os quais abordam exclusivamente a aplicação da cintilografia como um meio de avaliar funcionalmente as glândulas salivares sob aspectos qualitativos e quantitativos. Esta revisão, portanto, visa responder a pergunta norteadora "Qual a relevância da cintilografia de glândula salivar em pacientes com Síndrome de Sjögren na atualidade?"

A seleção dos dados seguiu os critérios de inclusão e exclusão mostrados na Tabela 2.4, visando uma melhor seletividade dos artigos. Os dados incluídos são mostrados na Tabela 2.5, apresentando as seguintes informações: autor, ano de publicação, tamanho da amostra, parâmetros e conclusão.

Quadro 2.4 – Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão
Artigos originais publicados em inglês
Estudos Imagiológicos/clínicos baseados em cintilografia das glândulas salivares
Estudos que permitem avaliar quantitativamente e/ou qualitativamente as glândulas salivares
Critérios de Exclusão
Revisões de artigos
O texto completo não está disponível ou acessível
O artigo não está em língua inglesa
Cartas aos editores e relatos de casos/série de casos envolvendo menos de 10 casos

Fonte: O autor

A estratégia de busca resultou em 676 artigos com as combinações dos descritores supramencionados. Para otimização do tempo de leitura, 116 artigos foram imediatamente excluídos por serem duplicados (código fonte rodado dentro do word para procurar artigos duplicados). Durante a triagem inicial, foram considerados inicialmente os títulos de cada artigo, sendo possível obter 39 artigos que potencialmente atendiam aos critérios de inclusão. Finalmente, 12 artigos foram incluídos no estudo depois da leitura completa, considerados, portanto, elegíveis para esta revisão (Figura 2.2).

Figura 2.2 – Fluxograma sobre a estratégia de busca

Fonte: O autor

Quadro 2.5 -Lista de estudos que investigam a cintilografia da glândula salivar em correlação com a Síndrome de Sjögren

Lista de estudos que investigam a cintilografia da glândula salivar em correlação com a Síndrome de Sjögren					
Autor	Ano	Origem	N amostra	Parâmetros	conclusão
Gunel et al. (57)	2010	Turquia	27 pacientes com SS e 10 normal	Captção (%), taxa de secreção máxima, taxa de captação pela tireoide e análise visual	A cintilografia quantitativa das glândulas salivares pode ser um método útil para avaliar a disfunção das glândulas salivares e também para determinar a gravidade da doença na SS primária.
Ramos et al. (62)	2010	Espanha	405 pacientes com SS	Análise visual (Schall)	O estudo do grau de disfunção da glândula salivar no diagnóstico pela cintilografia da parótida oferece informações clínicas valiosas sobre o prognóstico e o resultado da SS primária.
Kang et al. (61)	2011	Coréia do Sul	28 pacientes com SS, 28 pacientes normais e 92 pacientes com cancer de tireóide	Captção (%), EF, análise visual	Parâmetros cintilográficos derivados de SGS podem desempenhar um papel crucial na detecção de disfunção da glândula salivar em pacientes com SS
Aksoy et al. (49)	2012	Turquia	30 pacientes xerostômicos	EF	A análise semiquantitativa da cintilografia das glândulas salivares fornece mais informações sobre a diminuição da velocidade da secreção nas glândulas submandibulares e parótidas
Zou et al. (52)	2012	China	95 pacientes com SS	Captção (%), EF	os parâmetros semiquantitativos do SGS podem ser úteis para o diagnóstico de SS
Kim et al. (55)	2014	Coréia do Sul	145 pacientes com suspeita de SS	Captção (%), EF, análise visual	A análise visual da cintilografia da glândula salivar mostrou maior utilidade diagnóstica do que a avaliação semiquantitativa no diagnóstico de SS
Luk et al. (26)	2016	Hong Kong	18 pacientes com SS	Captção (%), EF, análise visual	cintilografia com pertecnetato de 99mTc é suficiente para avaliar o estado das glândulas salivares na maioria dos pacientes com SS
Angusti et al. (51)	2017	Itália, França	41 pacientes xerostômicos	Captção (%), EF, índice de atividade da doença SS	SGS é uma ferramenta precisa e reproduzível para o diagnóstico de SSp

Nadal et al. (39)	2018	França e Arábia Saudita	106 pacientes com SS e 131 xerostômicos, sem SS	Índice de atividade oral pré-estimulatória, índice de atividade oral pós-estimulatória, acúmulo máximo, secreção máxima e velocidade de secreção	A precisão dos parâmetros da cintilografia para o diagnóstico da Síndrome de Sjögren em pacientes com xerostomia foi baixa
Kaldeway et al. (50)	2019	Holanda	110 pacientes com suspeita de SS	Captação (%), EF	O SGS quantitativo é uma ferramenta valiosa no manejo diagnóstico de pacientes com suspeita de SS primária
Zhu et al. (56)	2019	China	215 pacientes com SS e 53 xerostômicos	Captação (%), EF	A classificação de Schall modificada proposta é elegível para padronizar a cintilografia de glândula salivar quantitativa para SS
Huang et al. (53)	2020	China	165 pacientes xerostômicos	Razão de acumulação máxima (MAR), razão de secreção máxima (MSR), intervalo de tempo da estimulação à contagem mínima (Tmin), índice de atividade oral pré-estimulatória (PRI) e índice de atividade oral pós-estimulatória (POI)	Os parâmetros cintilográficos convencionais podem ser usados como indicadores simples, confiáveis e sensíveis para o diagnóstico precoce da SS e determinação da gravidade da doença

Fonte: O autor

A cintilografia (Figura 2.3) é um método relativamente fácil e considerada por muitos como uma técnica minimamente invasiva cujo objetivo é poder explorar a função da glândula salivar sob diferentes indicações. Estas podem ser anomalias do desenvolvimento, distúrbios obstrutivos, síndromes autoimunes, disfunção após iodo-131 ou radioterapia. (24–26). Uma de suas vantagens frente as outras técnicas é a obtenção de informações sobre o parênquima e a excreção de todas as glândulas salivares maiores com apenas uma injeção intravenosa. Bem tolerado pelos pacientes, possui baixa exposição à radiação a qual não interfere na fisiologia do corpo (13,25,27,28). Apresenta ainda resultados satisfatórios aceitos pelos critérios de Classificação Americano-Europeu, desempenhando um papel importante na decisão terapêutica bem como no acompanhamento do paciente (13).

Figura 2.3 – Aparelho de gama-câmara cintilográfica modelo Discovery NM 630

Fonte: GE Healthcare

O principal objetivo de uma avaliação quantitativa, por meio da função glandular, é distinguir resultados anormais de normais. O exame cintilográfico de glândula salivar, portanto, é o método de eleição com resultados satisfatórios obtido graças ao aprimoramento de câmeras gamma e softwares, garantindo uma avaliação quantitativa e interpretação mais precisas (13). Anormalidades nas avaliações como as destruições parenquimais são características típicas de SS, ou seja, o comprometimento das glândulas salivares desencadeando os sintomas de boca seca (22,48).

A avaliação quantitativa depende da captação do traçador pela glândula e do escape salivar. Com isso, obtém-se aquisições dinâmicas ou estáticas, permitindo-se avaliar parâmetros como a fração de ejeção ou excreção (EF) e taxa de captação do radiofármaco (UR) nos seus mínimos e máximos no intervalo de tempo estipulado para cada glândula. Os cintigramas ou exames cintilográficos (Figura 2.4) então fornecerão informações de possíveis alterações glandulares, obstruções ou até mesmo o envolvimento precoce das glândulas.

Figura 2.4 - Exemplo de cintilografia de glândula salivar normal com captação normal de traçador e boa definição das fases de acumulação e excreção nas curvas de atividade do tempo. Parot-Dta (glândula parótida direita); Parot-Esq (glândula parótida esquerda); Submxlar-Dta (glândula submandibular direita); Submxlar-Esq (glândula submandibular esquerda); seg (tempo em segundos); contagens (acumulação de marcadores). As imagens cintilográficas quantificam a captação e excreção de traçadores por cada glândula salivar, podendo ser analisadas através dos gráficos, sendo possível observar tanto a captação como a excreção em seus valores máximos e mínimos

Fonte: Vinagre et al. (13)

Os estudos relatados nesta revisão demonstraram notoriedade quanta a eficácia utilização da cintilografia para a avaliação funcional das glândulas salivares. Aksoy et al. (49) utilizou a análise semiquantitativa da cintilografia para analisar a velocidade da secreção nas glândulas submandibular e parótidas. Essa análise foi correlacionada com dados obtidos da histopatologia, no caso a biópsia labial, método de diagnóstico mais específico para SS. Como resultado, o valor de EF demonstrou ser um parâmetro sensível e de importância para a diferenciação de pacientes com função de secreção patológica nas glândulas salivares, o qual foi demonstrado por Kaldeway et al. (50) também. Angusti et al. (51), por sua vez, acrescentou os valores de taxa de captação à comparação com a biópsia labial, levando a uma conclusão similar, mas enfatizando a importância clínica da cintilografia como uma técnica de imagem de primeira linha em pacientes com suspeita de SS primária.

O estudo de Zou et al. (52) analisou os parâmetros pela análise de regressão multivariada, indicando que a UR da glândula submandibular esquerda e a EF da glândula parótida esquerda e da glândula submandibular direita são mais sensíveis para avaliar a função das glândulas salivares em pacientes com SS, correlacionando ainda a EF da glândula parótida direita e ambas as glândulas submandibulares com manifestações histopatológicas. Essas mudanças assimétricas podem refletir a natureza desigual do processo inflamatório. No entanto, o mecanismo dessas variações permanece desconhecido, podendo ser atribuído às diferenças na estrutura e função dessas duas glândulas salivares.

A atividade oral está relacionada a uma secreção espontânea das glândulas salivares. A sua redução indica um hipofuncionamento das glândulas salivares assim como uma indicação para SS. Pensando dessa forma, estudos mais recentes como os de e Nadal et al. Huang et al. (39,53) adicionaram novos parâmetros em suas análises. Os índices de atividade oral pré-estimulatória e índice de atividade oral pós-estimulatória, ambos relatando como indicadores simples, confiáveis e sensíveis para determinar o diagnóstico precoce e distinguir a gravidade da doença SS.

Apesar de bastante usado para avaliação de pacientes xerostômicos, não há uma padronização, um protocolo de cintilografia salivar para quais parâmetros serem utilizados para a SS. Não há um consenso sobre quais índices quantitativos são mais apropriados (20,24). Além disso, estudos verificaram que para manter um limite de corte adequado para especificidade e valores preditivos negativos comprometeria severamente a sensibilidade e os valores preditivos positivos. Portanto há uma discordância sobre a confiabilidade desses parâmetros pelo fato de que há uma grande dispersão de dados inerentes a populações de regiões diferentes bem como em relação a doença estar em estágios diferentes (13,54).

Isto, claro, não impede de que interpretações visuais dos resultados cintilográficos sejam feitos, visto que os estudos denotam a sua importância (55,56). Tanto a análise quantitativa quanto a qualitativa pode ser realizada com os mesmos cintigramas, permitindo uma análise mais ampla e detalhada, como pode ser visto em Gunel et al. (57). Em seu estudo há dados quantitativos como a taxa de captação e a taxa de secreção máxima, indicando um possível estágio avançado da doença. Assim como dados qualitativos provenientes da análise visual, demonstrando assimetria na captação das glândulas parótidas, o qual foi observada somente em pacientes com SS no estudo de Adams et al. (58)

A classificação de Schall é o método qualitativo mais utilizado para avaliação de cintilogramas salivares. Esta se baseia numa interpretação dependente do observador, portanto, subjetiva. Embora seja simples, resultados limítrofes poderão ser erroneamente interpretados (13). Considerando a intensidade de captação glandular e da excreção do traçador na cavidade oral, pode-se então averiguar o comprometimento funcional, classificando cada glândula em 4 graus cujas especificações vão do grau 1 equivalente à normalidade, ao grau 4, com ausência total de captação e atividade glandular (48,59). A nomenclatura da classificação pode variar entre os estudos, mas a metodologia se mantém a mesma. (Figura 2.5) (60)

Figura 2.5 - Padrão dos escores de captação de U0 – U3 nas glândulas parótidas, baseado na avaliação visual, conforme observado pela cintilografia da glândula salivar: U0, captação e excreção normais; U1, captação levemente diminuída; U2, captação moderadamente reduzida e maior atividade da glândula salivar do que a atividade de base; U3, captação severamente diminuída semelhante ao fundo

Fonte: Jeong et al. (60)

Kim et al. (55) comparou a análise visual com parâmetros semiquantitativos da cintilografia da glândula salivar no diagnóstico da Síndrome de Sjögren (SS). Como resultado, a avaliação visual obteve sensibilidade relativamente alta (88,2%), mas baixa especificidade (48,6%) para o diagnóstico de SS. Estes resultados estão de acordo com o que a literatura tem demonstrado. No entanto, os valores diagnósticos das análises visuais foram significativamente superiores aos da análise semiquantitativa, principalmente na função da glândula submandibular, para avaliação da SS (Kang et al.)(61). Com isso o estudo conclui que o método quantitativo não fornece mais informações do que a interpretação visual da cintilografia de glândulas salivares para o diagnóstico de SS.

Ramos et al. (62) em seu estudo demonstra a importância clínica de avaliar o grau de disfunção da glândula salivar no diagnóstico por cintilografia da parótida. Utilizando uma amostra significativamente alta, com 405 pacientes, Ramos aplicou a classificação de Schall mesmo sabendo que todos os pacientes foram diagnosticados com SS primária, mas desta vez com a intenção de diferir os graus de severidade desta doença. Com isso, os pacientes que apresentaram comprometimento cintilográfico grave foram correlacionados com anormalidades laboratoriais e imunológicas, apresentando expressão autoimune mais pronunciada com maior risco de desenvolver características sistêmicas e linfoma, além de menor taxa de sobrevida.

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo desta pesquisa foi avaliar o grau de funcionalidade das glândulas salivares maiores com diferentes alterações patológicas por meio de imagens cintilográficas.

Objetivo secundário: avaliar a função glandular por meio de análises de pixel e qualitativa visual.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Esta pesquisa foi retrospectiva com aprovação do Comitê de Ética da Instituição da Universidade de São Paulo, sob o número 3.565.450. Foram obtidas 36 imagens do banco de dados de pacientes submetidos a exames direcionados às glândulas salivares por meio da técnica radiográfica de cintilografia. Os exames foram realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), na cidade de Ribeirão Preto, São Paulo (Anexo A).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE PACIENTES

A partir da amostra inicial, composta por exames de 36 pacientes os quais foram submetidos a exames cintilográficos de glândulas salivares sob queixa de boca seca e ou suspeita de SS, foram excluídos 2 pacientes por não serem possíveis avaliar qualitativamente as imagens, visto que a qualidade de imagem estava aquém do esperado. 4 pacientes foram excluídos do estudo por não haver laudo conclusivo e pela falta de dados de anamnese, impedindo a conclusão ou o diagnóstico destes casos.

Dos 30 casos, 28 são do sexo feminino e 2 do sexo masculino. A faixa etária era entre 35 a 80 anos de idade. Portanto, foi possível analisar um total de 120 glândulas salivares (glândulas parótida direita e esquerda e submandibulares direita e esquerda).

4.3 TÉCNICA DE IMAGEM

Prezando a uniformização e padronização da interpretação das imagens, foi utilizado a mesma câmera de cintilação computadorizada com colimador de baixa energia e de sensibilidade alta: câmara-gama Millennium MG® (GE Medical Systems). Os pacientes foram colocados em posição de decúbito dorsal sob a câmara. Após administração intravenosa de tecnécio pertecnetato de sódio ^{99m}Tc a 185MBq, imagens estáticas na projeção anterior foram obtidas em 41 min, em uma matriz 128x128 e com um fator de zoom de 1,41. Após 30 min, a secreção salivar foi estimulada por sialogogo – 5 ml de ácido cítrico/sumo de limão. Para a obtenção das imagens, foi posicionado uma câmera gamma em frente à região da cabeça e pescoço, de forma que as quatro glândulas salivares principais e a tireoide fossem incluídas na área de imagem (Figura 4.1). A abordagem estática foi escolhida porque o SGS dinâmico é propenso a artefatos causados pela movimentação do paciente durante a estimulação pelo suco de limão.

Figura 4.1 – Cintigrama obtido no período de 41 minutos. Paciente apresentando captação normal nas parótidas, mas reduzida nas submandibulares

Fonte: O autor

Um médico radiologista (avaliador padrão) e três radiologistas da área de Odontologia avaliaram qualitativamente as imagens. Regiões de interesse (ROIs) em formato circular das glândulas parótidas e submandibulares de ambos os lados direito e esquerdo foram desenhadas (Figura 4.2) e observadas quanto a dinâmica das funções glandulares acompanhando a captação e subsequente eliminação do radiofármaco após a estimulação da salivação pelo consumo de limão. As imagens foram classificadas como ruim, moderada e boa.

Foi avaliada também a intensidade de pixel dos cintigramas por meio da escala de cinza padronizada a 8 bits, variando de 0 (preto) a 255 (branco) afim de comparar com a análise visual. As imagens foram analisadas sob um ROI de 2 cm² pelo ImageJ (software de domínio público National Institute of Health, Bethesda, MD, EUA). As características imagiológicas serão descritas e tabuladas detalhadamente.

Figura 4.2 – Regiões de interesse na imagem cintilográfica; D, direita; E, esquerda

Fonte: O autor

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A concordância e interobservadores foi realizada por meio do teste Kappa. Todas as análises estatísticas foram realizadas a um nível de significância de 5%, utilizando-se o software IBM SPSS Statistics 17, SPSS®, Inc, Chicago, IL. Os valores kappa caracterizam diferentes faixas segundo o grau de concordância. Assim, valores maiores que 0,75 representam excelente concordância, valores abaixo de 0,40 representam baixa concordância e representam concordância mediana os valores situados entre 0,40 e 0,75.

Para os dados quantitativos, foi verificada a adesão à curva de normalidade, utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Mediante a ausência de normalidade dos dados, foram feitas comparações entre grupos utilizando o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e para correlações entre os dados quantitativos e qualitativos, o teste não paramétrico de Spearman. Notando-se diferença entre grupos, o teste post hoc adequado será aplicado visando detalhá-las (correção de Bonferroni).

A amostra foi dividida da seguinte forma:

- Grupo 1: sem diagnóstico definido, com queixa de xerostomia
- Grupo 2: Pacientes com Síndrome de Sjögren
- Grupo 3: Pacientes com Síndrome de Sjögren associada à Lúpus eritematoso sistêmico
- Grupo 4: Pacientes com lúpus
- Grupo 5: Pacientes com Parotidite
- Grupo 6: Paciente com queixa de sialorréia

5 RESULTADOS

Um total de 30 pacientes (26 do sexo feminino, 4 do sexo masculino; idade média de 43.17 ± 18.12) foram avaliados nesse estudo. A doença com maior número de casos em nosso estudo foi a SS (13 pacientes), seguida de lúpus (5 pacientes). Em nosso estudo, 6 pacientes foram classificados como normais, visto que o diagnóstico definitivo não foi conclusivo para nenhuma doença. Por fim, 3 pacientes apresentaram tanto lúpus como SS, 2 com parotidite e apenas um paciente com sialorreia.

Tabela 5.1 - Estatística descritiva relacionado à idade

Estatística Descritiva								
		Idade todos os pacientes	Idade sem diagnóstico	Idade Sjögren	Idade Lúpus+Sjögren	Idade Lúpus	Idade Parotidite	Idade Sialorreia
Número de Pacientes		30	6	13	3	5	2	1
Gênero (Fem./Masc.)		26/4	3/3	13/0	3/0	4/1	2/0	1/0
Média		43.2	35.3	46.7	41.3	42.8	31.5	78
Mediana		42	32	44	29	42	31.5	78
Desvio Padrão		18.12	20.7	18	24.9	73.3	0.7	.
Variância		32.8	42.8	32.5	62	53.7	0.5	.
Percentis	25	30	18.7	33	25	36	31	78
	50	42	32	44	29	42	31.5	78
	75	53	57.2	62.7	.	50	.	78

Fonte: O autor

Figura 5.1 - Distribuição dos pacientes em cada grupo (porcentagem)

Fonte: O autor

A amostra foi submetida ao teste de Shapiro-Wilk, demonstrando não adesão a curva de normalidade ($p < 0.001$). No que se refere à idade, mediante a ausência de normalidade, o teste de Kruskal Wallis foi utilizado para a comparação entre grupos, o qual demonstrou não haver diferenças significativas entre os grupos 1 ao 5 ($p = 0.56$). No entanto, o grupo 6 apresentou diferença estatisticamente significativa com relação aos demais grupos após o teste post-hoc de Dunn: $p = 0.04$; $p = 0.05$; $p = 0.01$; $p = 0.00$; $p = 0.04$ respectivamente

Os dados a seguir referem-se ao número de glândulas salivares que foram analisadas isoladamente, considerando-se pares das glândulas parótidas e submandibulares. O número de glândulas analisadas oscila de acordo com o parâmetro de avaliação pois nem todos os pacientes possuíam dados completos. Por conta disso, os gráficos abaixo descrevem o tamanho amostral dos dados analisados de acordo com as respectivas glândulas salivares. As oscilações no tamanho amostral estão relacionadas aos critérios de exclusão inerentes ao material e métodos.

Gráfico 5.1 - Tamanho amostral referente à glândula parótida (2 por paciente) dos grupos 1 ao 6

Fonte: O autor

Gráfico 5.2 - Tamanho amostral referente à glândula submandibular (2 por paciente) dos grupos 1 ao 6

Fonte: O autor

Os valores de captação máxima e de esvaziamento por minuto não estão presentes nos respectivos grupos, em sua totalidade: Pacientes sem diagnóstico, Parotidite e Sialorréia. Além disso, os grupos Sjögren, Lúpus + Sjögren e Lúpus não apresentam estes dados em todos os pacientes (5, 3 e 2 pacientes apenas, respectivamente). O teste de Kruskal Wallis ($p=0.0155$) para taxa de captação salivar das parótidas indicou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com SS e os pacientes portadores de Lúpus + Sjögren, com $p=0.05$ de acordo com o teste post-hoc de Dunn. Os pacientes com Lúpus + Sjögren apresentam valor de captação maior do que os pacientes com Sjögren. Em relação a taxa de esvaziamento das parótidas (teste de Kruskal Wallis com $p=0.155$), não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos referidos. Já em relação as glândulas submandibulares, tanto a taxa de captação (teste de Kruskal-Wallis com $p=0.875$) como a de esvaziamento (teste de Kruskal-Wallis com $p=0.671$) não demonstraram diferenças significativas entre os grupos (Tabela 5.8).

Tabela 5.2 - Taxa de captação máxima (uptake counts) e de esvaziamento da parótida e seus respectivos minutos para os pacientes com Sjögren

Pacientes com Sjögren								
	Captação da parótida D	Tempo de captação	Captação da parótida E	Tempo de captação	Esvaziamento da parótida D	Tempo de captação	Esvaziamento da parótida E	Tempo de captação
N	5	5	5	5	5	5	5	5
Média	118	16	118	16	76	18	85.4	18.3
Mediana	116	17	115	17	52	18	85	18
Desvio Padrão	31	0.6	39.4	0.6	42.9	1.1	45	0.9

Fonte: O autor

Tabela 5.3 - Taxa de captação máxima (uptake counts) e de esvaziamento da parótida e seus respectivos minutos para os pacientes com Lúpus e Sjögren

Pacientes com Sjögren e Lúpus								
	Captação da parótida D	Tempo de captação	Captação da parótida E	Tempo de captação	Esvaziamento da parótida D	Tempo de captação	Esvaziamento da parótida E	Tempo de captação
N	3	3	3	3	3	3	3	3
Média	182	15.6	206	15.6	92	17.6	113	176
Mediana	210	15	205	15	80	17.5	123	175
Desvio Padrão	47	1.1	17	11.5	26.7	0.3	25.3	0.3

Fonte: O autor

Tabela 5.4 - Taxa de captação máxima (uptake counts) e de esvaziamento da parótida e seus respectivos minutos para os pacientes com Lúpus

Pacientes com Lúpus								
	Captação da parótida D	Tempo de captação	Captação da parótida E	Tempo de captação	Esvaziamento da parótida D	Tempo de captação	Esvaziamento da parótida E	Tempo de captação
N	2	2	2	2	2	2	2	2
Média	234	15.6	130	16.1	102	18	60	18.2
Mediana	234	15.6	130	16.1	102	18	60	18.2
Desvio Padrão	15	2.3	42.4	1.6	8.2	0.2	4.2	0.3

Fonte: O autor

Tabela 5.5 - Taxa de captação máxima (uptake counts) e de esvaziamento da submandibular e seus respectivos minutos para os pacientes com Sjögren

Pacientes com Sjögren								
	Captação da submandibular D	Tempo de captação	Captação da submandibular E	Tempo de captação	Esvaziamento da submandibular D	Tempo de captação	Esvaziamento da submandibular E	Tempo de captação
N	5	5	5	5	5	5	5	5
Média	98	15	102	15	71	20	76	20
Mediana	90	16	80	16	45	17	54	17
Desvio Padrão	61.9	0.6	65.6	0.7	61.2	0.8	56.8	0.9

Fonte: O autor

Tabela 5.6 - Taxa de captação máxima (uptake counts) e de esvaziamento da submandibular e seus respectivos minutos para os pacientes com SS e Lúpus

Pacientes com Sjögren e Lúpus								
	Captação da submandibular D	Tempo de captação	Captação da submandibular E	Tempo de captação	Esvaziamento da submandibular D	Tempo de captação	Esvaziamento da submandibular E	Tempo de captação
N	3	3	3	3	3	3	3	3
Média	175	16	132	16	125	17	89	17
Mediana	175	16	132	17	125	17	89	17
Desvio Padrão	10.6	1.4	8	1.4	49	0.7	29	0.7

Fonte: O autor

Tabela 5.7 - Taxa de captação máxima (uptake counts) e de esvaziamento da submandibular e seus respectivos minutos para os pacientes com Lúpus

Pacientes com Lúpus								
	Captação da submandibular D	Tempo de captação	Captação da submandibular E	Tempo de captação	Esvaziamento da submandibular D	Tempo de captação	Esvaziamento da submandibular E	Tempo de captação
N	2	2	2	2	2	2	2	2
Média	95	16	92	16	55	17	56	17
Mediana	95	16	92	16	55	17	56	17
Desvio Padrão	21	0.6	3.5	0.3	24	0.7	19	0.6

Fonte: O autor

A análise qualitativa foi visual e, portanto, subjetiva, contendo três classificações: 1 = Ruim (captação insuficiente), 2 = Moderado e 3 = Bom (captação adequada, normal). Em ambos os testes qualitativos da parótida (teste de Kruskal-Wallis com $p=0.834$) e submandibular (teste de Kruskal-Wallis com $p=0.1548$), não houve diferenças estatisticamente significativas. Em relação a concordância interobservadores (teste Kappa: 0.83; $p=0.002$), há uma concordância quase perfeita entre os observadores e é estatisticamente muito significativa.

Gráfico 5.3 - Gráfico da análise qualitativa das imagens cintilográficas. Valores relacionados ao número de glândulas. PD = Parótida Direita; PE = Parótida Esquerda; SD = Submandibular Direita, SE = Submandibular Esquerda

Fonte: O autor

Em relação a análise do valor de pixel, utilizando o teste de Kruskal Wallis obteve-se valores de $p=0.0262$ para as parótidas e $p=0.0952$ para as submandibulares. Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas entre os pacientes sem diagnóstico e os pacientes portadores de Lúpus + Sjögren, tanto na parótida como submandibular. O valor de pixel dos pacientes com Lúpus + Sjögren foi estatisticamente maior do que o valor de pixel dos pacientes sem diagnóstico, com $p=0.04$ para parótidas e $p=0.03$ para submandibulares, de acordo com o teste post-hoc de Dunn.

Gráfico 5.4 - Valor do pixel em captação máxima no grupo I. D = direita, E = esquerda.

Fonte: O autor

Gráfico 5.5 - Valor do pixel em captação máxima no grupo II. D = direita, E = esquerda

Fonte: O autor

Gráfico 5.6 - Valor do pixel em captação máxima no grupo III. D = direita, E = esquerda

Fonte: O autor

Gráfico 5.7 - Valor do pixel em captação máxima no grupo IV. D = direita, E = esquerda

Fonte: O autor

Gráfico 5.8 - Valor do pixel em captação máxima no grupo V. D = direita, E = esquerda

Fonte: O autor

Gráfico 5.9 - Valor do pixel em captação máxima no grupo VI. D = direita, E = esquerda

Fonte: O autor

Em relação à idade, foi utilizado a correlação de Spearman. O coeficiente de correlação pode variar em termos de valor de -1 a +1. Quanto maior for o valor absoluto do coeficiente, mais forte é a relação entre as variáveis. Com isso, os resultados mostram uma correlação inversamente proporcional: quanto maior a idade, menor o valor de pixel, embora seja uma correlação fraca. (-0.259 para parótidas e -0.370 para submandibulares) (Tabela 5.7).

Tabela 5.8 - Correlação entre idade e valor de pixel

	Parótida	Submandibular
Coeficiente de correlação	-0.259	-0.370
Significância (bilateral) (valor de p)	0.059	0.006

Fonte: O autor

Tabela 5.9 - Tabela resumo dos valores de significância estatística

Teste estatístico	Valor de p	Kappa	Spearman
Comparação dos valores de taxa de captação da parótida entre II e III	p=0.05	-	-
Comparação dos valores de taxa de esvaziamento entre todos os grupos	p=0.155	-	-
Comparação dos valores de taxa de captação da submandibular	p=0.875	-	-
Comparação dos valores de taxa de esvaziamento da submandibular	p=0.671	-	-
Análise qualitativa da parótida	p=0.834	-	-
Análise qualitativa da submandibular	p=0.1548	-	-
Concordância interobservadores	p=0.002	0.83	-
Análise do valor de pixel da parótida	p=0.0262	-	-
Análise do valor de pixel da submandibular	p=0.0952	-	-
Análise do valor de pixel da parótida entre I e III	p=0.04	-	-
Análise do valor de pixel da submandibular entre I e III	p=0.03	-	-
Correlação entre idade e valor de pixel da parótida	p=0.059	-	-0.259
Correlação entre idade e valor de pixel da submandibular	p=0.006	-	-0.370

Fonte: O autor

6 DISCUSSÃO

O propósito do estudo imaginológico por meio da cintilografia de glândulas salivares é correlacionar os dados obtidos dos dados clínicos com as características de imagem encontrada, bem como com a função glandular obtida por meio de gráficos, ambas obtidas simultaneamente pela câmara de cintilação. É avaliar o funcionamento e a integridade das glândulas salivares atuando na detecção de condições como a Síndrome de Sjögren, doença mais comumente relacionada com esta técnica. É um exame muito requisitado, seja por clínicas odontológicas ou em âmbitos hospitalares justamente por ser a única a avaliar o grau de funcionalidade das glândulas salivares, embora poucos estudos recentes sobre o uso da cintilografia foram publicados.

Um exame de CGS apresenta-se como normal quando as glândulas salivares maiores apresentam forma e tamanho normais e simétricas, com bom contraste e uma cintilação menor do que vista nas tireoides. Apresentam ainda uma excreção espontânea rápida, assim como quando estimulada por elemento ácido. O gráfico de tempo-atividade normal de uma glândula apresenta um perfil característico, semelhante a uma “asa de tubarão”, o qual há um aumento gradual da concentração nas glândulas, seguida de uma queda brusca, uma interrupção ocasionada pelo estímulo ácido. Exames de CGS anormais, por sua vez, apresentam contraste reduzido, bem como os gráficos apresentam uma curva tempo-atividade com formato mais aplainado, sem muita variação de captação e esvaziamento (49,63–66). Doenças como a SS apresentam tais características atípicas e são comumente observadas na população, podendo afetar a qualidade de vida, merecendo atenção durante a prática odontológica.

Na presente pesquisa, foram analisados pacientes acometidos por alterações distintas que comprometem as glândulas salivares, como a SS, a SS associada ao Lúpus, o Lúpus, a Parotidite e Sialorreia. Das alterações patológicas reportadas, a SS é a que afeta mais marcadamente as glândulas salivares.

O diagnóstico de SS, a exemplo, deve incluir também exames de Anti-Ro e Anti-La, sendo este um dos critérios essenciais da classificação de Critérios de Diagnóstico Americano-Europeu. Tais autoantígenos são um dos responsáveis pela resposta imune exagerada, a qual favorece a ocorrência de lesão tecidual das glândulas salivares.

Observou-se que a análise quantitativa da taxa de captação da parótida para os pacientes com SS foi menor do que quando estes foram comparados aos pacientes com SS associado ao Lúpus. Inicialmente, partiu-se do pressuposto de que pacientes acometidos com o “*overlap*” de processos patológicos deveriam apresentar maior severidade na deficiência glandular, o que não foi constatado neste estudo. Logo, possivelmente o Lúpus, apesar de ter características de deterioração do colágeno, semelhantemente ao SS, pode não ter uma atuação muito marcante na glândula salivar a ponto de interferir na sua função.

No entanto, o grupo de pacientes com SS + Lúpus inclui pacientes mais jovens e que iniciaram o tratamento mais cedo com medicação, motivo pelo qual pode-se pensar que devido a esse controle ter sido estabelecido imediatamente após os sintomas aparecerem, as glândulas podem ter apresentado atividades normais no momento dos exames cintilográficos.

No estudo de Zhu et al. (56), foram examinados 268 pacientes subdivididos entre aqueles com SS primária, SS secundária e sem SS (havia suspeita de SS), quando os pacientes considerados com captação normal apresentaram taxa de excreção de ou próximo de 100%, enquanto àqueles com alguma lesão, entre 40% e 0% devido à falta de captação radioativa da glândula, mesmo com estimulação ácida. Em nosso estudo, por sua vez, apesar das alterações verificadas na captação do radiofármaco, não houveram resultados estatisticamente significativos para o esvaziamento glandular, o que assinala que embora a função glandular não esteja totalmente afetada, preserva-se a excreção do rádiofarmaco mesmo que parcialmente e, possivelmente, dos movimentos excretórios inerentes à glândula propriamente dita. A produção de saliva pode estar afetada no âmago dos ácinos; todavia, o corpo glandular com motilidade e contração da glândula propriamente dita, controlada pelos núcleos salivares superior e inferior, seja minimamente afetada. (70)

Embora em nossa pesquisa não foram encontradas diferenças significativas, as glândulas submandibulares (grupos II, III e IV) demonstraram um maior comprometimento do que as glândulas parótidas, estando de acordo com o que foi reportado na literatura (57,63). No grupo II, o índice de excreção média foi de 44,6% para as parótidas e de 32,5% para as submandibulares. Já no grupo Lúpus, o índice de excreção média foi de 55,5% para as parótidas e 41,5% para as submandibulares. Por fim, no grupo SS + Lúpus, os valores foram de 51% e 31% respectivamente para as glândulas parótidas e submandibulares. Hakansson et al. (67) ao comparar pacientes com e sem sintomas de boca seca e ou olhos secos, observaram que as glândulas submandibulares apresentavam menor resposta a secreção estimulada assim como anormalidades na captação quando comparada as parótidas, apresentando captações reduzidas com curvas de tempo-atividade sob formato aplainados, sem diferenças entre as glândulas de lado esquerdo e direito.

Ao correlacionar a idade dos pacientes com a função glandular, aferida pelos valores de pixel, notou-se correlação fraca inversamente proporcional, indicando que a deterioração glandular fisiológica oriunda do processo de envelhecimento não interfere demasiadamente na função glandular, embora possa resultar em algum déficit glandular. Isso está de acordo com o que já foi observado na literatura, em que doenças como a SS são mais comumente observados em mulheres de meia idade. Bouma et al. (68), em seu estudo sugeriram que com o avanço da idade, a produção diminuída de estrogênio pode contribuir para o desenvolvimento da doença SS, embora falte evidências conclusivas para essa afirmativa.

Mediante análise dos valores de pixel, os mesmos resultados foram notados para os grupos SS e SS + Lúpus, com a dissemelhança de que nesta análise, a submandibular também demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Grupo de parotidite apresentou também as glândulas parótidas menos comprometidas do que as submandibulares, embora não seja significativa, bem como o grupo de sialorreia, apresentando-se qualitativamente com boa captação, mas nota-se um comprometimento maior nas glândulas do lado direito, não significativa também. Frente a correspondência de resultados, pode-se elucubrar que a análise dos valores de pixel pode ser uma alternativa à análise de captação da função glandular, cabendo estudos mais aprofundados para elucidar sua acurácia e aplicabilidade. Cabe ressaltar que a análise de pixel é um dado não visto na literatura,

sendo reportado neste estudo pela primeira vez.

Outra análise realizada foi a análise qualitativa, que, apesar de não demonstrar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados, mostrou-se com boa concordância entre observadores, o que pode indicar que sua reprodutibilidade pode ser útil na complementação das técnicas de avaliação quantitativas para o emprego por diferentes profissionais à detecção de anormalidades nas glândulas salivares maiores (65,69).

É importante esclarecer que o fato das discussões entre as anamneses do mesmo paciente não se apresentou uniforme. Em muitos não foram observados uma padronização, uma norma a ser seguida para a descrição da ficha clínica, do histórico do paciente, tempo de medicações e etc. e pela falta de congruência entre aqueles que descreveram os casos, ou pela carência de dados, restringiu o aprofundamento deste estudo.

7 CONCLUSÕES

- A cintilografia das glândulas salivares, com suas análises quantitativas para taxa de captação, esvaziamento e pixel e qualitativas são úteis na avaliação da função glandular;
- Pacientes com SS apresentaram função glandular mais deficiente quando comparados aos pacientes com SS associada ao Lúpus;
- Quanto ao esvaziamento glandular, não houveram diferenças significativas entre os grupos estudados;
- A idade apresenta correlação inversamente proporcional com a função glandular;
- A análise de pixel revelou-se útil na avaliação da função glandular.

REFERÊNCIAS¹

1. Rastogi R, Bhargava S, Mallarajapatna GJ, Singh SK. Pictorial essay: Salivary gland imaging. *Indian J Radiol Imaging*. 2012 Oct;22(4):325-33. doi: 10.4103/0971-3026.111487.

2. Changlai SP, Chen WK, Chung C, Chiou SM. Objective evidence of decreased salivary function in patients with autoimmune thyroiditis (chronic thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis). *Nucl Med Commun*. 2002 Oct;23(10):1029-33. doi: 10.1097/00006231-200210000-00014.

3. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. *Periodontol* 2000. 2016 Feb;70(1):11-25. doi: 10.1111/prd.12116.

4. Iro H, Zenk J. Salivary gland diseases in children. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Dec 1;13:Doc06. doi: 10.3205/cto000109.

5. Percival RS, Challacombe SJ, Marsh PD. Flow rates of resting whole and stimulated parotid saliva in relation to age and gender. *J Dent Res*. 1994 Aug;73(8):1416-20. doi: 10.1177/00220345940730080401.

6. Vissink A, Spijkervet FK, Van Nieuw Amerongen A. Aging and saliva: a review of the literature. *Spec Care Dentist*. 1996 May-Jun;16(3):95-103. doi: 10.1111/j.1754-4505.1996.tb00842.x.

7. Garg AK, Kirsh ER. Xerostomia: recognition and management of hypofunction of the salivary glands. *Compend Contin Educ Dent*. 1995 Jun;16(6):574, 576-84; quiz 586.

8. Hermann GA, Vivino FB, Goin JE. Scintigraphic features of chronic sialadenitis and Sjögren's syndrome: a comparison. *Nucl Med Commun*. 1999 Dec;20(12):1123-32. doi: 10.1097/00006231-199912000-00004.

10. Bell M, Askari A, Bookman A, Frydrych S, Lamont J, McComb J, Muscoplat C, Slomovic A. Sjögren's syndrome: a critical review of clinical management. *J Rheumatol*. 1999 Sep;26(9):2051-61. Erratum in: *J Rheumatol* 1999 Dec;26(12):2718.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

11. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004 Jan;97(1):28-46. doi: 10.1016/j.tripleo.2003.07.010.

12. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med.* 2004 Jun 28;164(12):1275-84. doi: 10.1001/archinte.164.12.1275.

13. Vinagre F, Santos MJ, Prata A, da Silva JC, Santos AI. Assessment of salivary gland function in Sjögren's syndrome: the role of salivary gland scintigraphy. *Autoimmun Rev.* 2009 Jul;8(8):672-6. doi: 10.1016/j.autrev.2009.02.027.

14. Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 Sep;21(5):465-70. doi: 10.1097/BOR.0b013e32832eba21.

15. Sandhya P, Kurien BT, Danda D, Scofield RH. Update on Pathogenesis of Sjogren's Syndrome. *Curr Rheumatol Rev.* 2017;13(1):5-22. doi: 10.2174/157339711266616071416 4149.

16. Malladi AS, Sack KE, Shiboski SC, Shiboski CH, Baer AN, Banushree R, et al Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Jun;64(6):911-8. doi: 10.1002/acr.21610.

17. Mavragani CP, Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. Endocrine alterations in primary Sjogren's syndrome: an overview. *J Autoimmun.* 2012 Dec;39(4):354-8. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.011.

18. Gupta A, Epstein JB, Sroussi H. Hyposalivation in elderly patients. *J Can Dent Assoc.* 2006 Nov;72(9):841-6.

19. Aljanobi H, Sabharwal A, Krishnakumar B, Kramer JM. Is it Sjögren's syndrome or burning mouth syndrome? Distinct pathoses with similar oral symptoms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017 Apr;123(4):482-495. doi: 10.1016/j.oooo.2017.01.005.

20. Aung W, Yamada I, Umehara I, Ohbayashi N, Yoshino N, Shibuya H. Sjögren's syndrome: comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast sialography. *J Nucl Med.* 2000 Feb;41(2):257-62.

21. Umehara I, Yamada I, Murata Y, Takahashi Y, Okada N, Shibuya H. Quantitative evaluation of salivary gland scintigraphy in Sjörger's syndrome. *J Nucl Med*. 1999 Jan;40(1):64-9.
22. Aung W, Murata Y, Ishida R, Takahashi Y, Okada N, Shibuya H. Study of quantitative oral radioactivity in salivary gland scintigraphy and determination of the clinical stage of Sjögren's syndrome. *J Nucl Med*. 2001 Jan;42(1):38-43.
23. Cockrell DJ, Rout PG. An adverse reaction following sialography. *Dentomaxillofac Radiol*. 1993 Feb;22(1):41-2. doi: 10.1259/dmfr.22.1.8508942.
24. Henriksen AM, Nossent HC. Quantitative salivary gland scintigraphy can distinguish patients with primary Sjögren's syndrome during the evaluation of sicca symptoms. *Clin Rheumatol*. 2007 Nov;26(11):1837-41. doi: 10.1007/s10067-007-0586-1.
25. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Kröger S, Bleckmann C, Brenner W, Mester J, Clausen M. Quantitative salivary gland scintigraphy. *J Nucl Med Technol*. 1999 Mar;27(1):20-6.
26. Luk WH, Yeung JTH, Fung EPY, Lok CM, Ng YM. Salivary Gland Scintigraphy in Patients with Sjogren's Syndrome: A local Experience with Dual-tracer. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2017 Winter;5(1):56-65. doi: 10.22038/aojnmb.2016.8029.
27. Wu CB, Xi H, Zhou Q, Zhang LM. The diagnostic value of technetium 99m pertechnetate salivary gland scintigraphy in patients with certain salivary gland diseases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Mar;73(3):443-50. doi: 10.1016/j.joms.2014.09.013.
28. Murthy V, Lewis S, Kannan S, Khadanga CR, Rangarajan V, Joshi K, Gandhi M, Dey S, Rokde G, Budrukkar A, Gupta T, Laskar S, Agarwal JP. Submandibular function recovery after IMRT in head and neck cancer: A prospective dose modelling study. *Radiother Oncol*. 2018 Oct;129(1):38-43. doi: 10.1016/j.radonc.2018.02.021.
29. Huang EL, Steffen IG, Lukas M, Huang K, Aschenbach JR, Eary JF, Brenner W, Beindorff N. Normal Values for Parotid Gland and Submandibular-Sublingual Salivary Gland Complex Uptake of 99mTechnetium Pertechnetate using SPECT in Mice with Respect to Age, Sex, and Circadian Rhythm. *Nuklearmedizin*. 2019 Feb;58(1):39-49. English. doi: 10.1055/a-0810-0174.

30. Upadhyaya A, Meng Z, Wang P, Zhang G, Jia Q, Tan J, Li X, Hu T, Liu N, Zhou P, Wang S, Liu X, Wang H, Zhang C, Zhao F, Yan Z. Effects of first radioiodine ablation on functions of salivary glands in patients with differentiated thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(25):e7164. doi: 10.1097/MD.00000000000007164.

31. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil*. 2018 Sep;45(9):730-746. doi: 10.1111/joor.12664.

32. Garrett JR, Emmelin N. Activities of salivary myoepithelial cells: A review. *Medical Biology*. 1979 Feb;57(1):1-28.

33. Hoseini A, Mirzapour A, Bijani A, Shirzad A. Salivary flow rate and xerostomia in patients with type I and II diabetes mellitus. *Electron Physician*. 2017 Sep 25;9(9):5244-5249. doi: 10.19082/5244.

34. Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clin Dermatol*. 2017 Sep-Oct;35(5):468-476. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.010.

35. Jung JH, Lee CH, Son SH, Jeong JH, Jeong SY, Lee SW, Lee J, Ahn BC. High Prevalence of Thyroid Disease and Role of Salivary Gland Scintigraphy in Patients with Xerostomia. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jun;51(2):169-177. doi: 10.1007/s13139-016-0455-4.

36. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014 Jul 30;6:247-55. doi: 10.2147/CLEP.S47399.

37. Westhoff G, Zink A. Epidemiologie des primären Sjögren-Syndroms [Epidemiology of primary Sjögren's syndrome]. *Z Rheumatol*. 2010 Feb;69(1):41-9. German. doi: 10.1007/s00393-009-0518-3.

38. Bayetto K, Logan RM. Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Aust Dent J*. 2010 Jun;55 Suppl 1:39-47. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01197.x

39. Nadal M, Levy M, Bakhsh A, Joly A, Maruani A, Vaillant L, Erra B, Samimi M. Salivary scintigraphy for Sjögren's syndrome in patients with xerostomia: A retrospective study. *Oral Dis*. 2018 May;24(4):552-560. doi: 10.1111/odi.12802.

40. Nakamura H, Horai Y, Shimizu T, Kawakami A. Modulation of Apoptosis by Cytotoxic Mediators and Cell-Survival Molecules in Sjögren's Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2018 Aug 11;19(8):2369. doi: 10.3390/ijms19082369.
41. J Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P. Current issues in Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2002 May;8(3):130-40. doi: 10.1034/j.1601-0825.2002.02846.x.
42. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci.* 2005 Apr;113(2):101-13. doi: 10.1111/j.1600-0722.2004.00183.x.
43. Oldstone MB. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J.* 1998 Oct;12(13):1255-65. doi: 10.1096/fasebj.12.13.1255.
44. Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. *Nat Rev Immunol.* 2010 Aug;10(8):594-604. doi: 10.1038/nri2815.
45. Al-Hashimi I. Xerostomia secondary to Sjögren's syndrome in the elderly: recognition and management. *Drugs Aging.* 2005;22(11):887-99. doi: 10.2165/00002512-200522110-00001.
46. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jun;61(6):554-8. doi: 10.1136/ard.61.6.554.
47. Afzelius P, Nielsen MY, Ewertsen C, Bloch KP. Imaging of the major salivary glands. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2016 Jan;36(1):1-10. doi: 10.1111/cpf.12199.
48. Bohuslavizki KH, Brenner W, Wolf H, Sippel C, Tönshoff G, Tinnemeyer S, Clausen M, Henze E. Value of quantitative salivary gland scintigraphy in the early stage of Sjögren's syndrome. *Nucl Med Commun.* 1995 Nov;16(11):917-22. doi: 10.1097/00006231-199511000-00007.
49. Aksoy T, Kiratli PO, Erbas B. Correlations between histopathologic and scintigraphic parameters of salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2012 Sep;31(9):1365-70. doi: 10.1007/s10067-012-2024-2.

50. Kaldeway HP, Ter Borg EJ, van de Garde EMW, Habraken JBA, van Buul MMC. Validation of quantitative salivary gland scintigraphy in relation to the American-European consensus criteria for Sjögren's syndrome. *Nucl Med Commun*. 2019 Apr;40(4):343-8. doi: 10.1097/MNM.0000000000000983.
51. Angusti T, Pilati E, Parente A, Carignola R, Manfredi M, Cauda S, Pizzigati E, Dubreuil J, Giammarile F, Podio V, Skanjeti A. Semi-quantitative analysis of salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome diagnosis: a first-line tool. *Clin Oral Investig*. 2017 Sep;21(7):2389-95. doi: 10.1007/s00784-016-2034-6.
52. Zou Q, Jiao J, Zou MH, Xu JH, Pan YF, Chen JN, et al. Semi-quantitative evaluation of salivary gland function in Sjögren's syndrome using salivary gland scintigraphy. *Clin Rheumatol*. 2012 Dec;31(12):1699-705. doi: 10.1007/s10067-012-2076-3.
53. Huang J, Wu J, Zhao L, Liu W, Wei J, Hu Z, et al. Quantitative evaluation of salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome: comparison of diagnostic efficacy and relationship with pathological features of the salivary glands. *Ann Nucl Med*. 2020 Apr;34(4):289-98. doi: 10.1007/s12149-020-01448-9.
54. Hermann GA, Vivino FB, Shnier D, Krumm RP, Mayrin V. Diagnostic accuracy of salivary scintigraphic indices in xerostomic populations. *Clin Nucl Med*. 1999 Mar;24(3):167-72. doi: 10.1097/00003072-199903000-00006.
55. Kim HA, Yoon SH, Yoon JK, Lee SJ, Jo KS, Lee DH, et al. Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome: Comparison of the diagnostic performance of visual and semiquantitative analysis. *Nuklearmedizin*. 2014 Aug 6;53(4):139-45. doi: 10.3413/Nukmed-0630-13-10.
56. Zhu G wen, Gao Z, Feng H bo, Qiu J juan. Quantitative analysis for modified Schall's classification by stimulation test with dynamic scintigraphy in Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2020 Mar;23(3):381-91. doi: 10.1111/1756-185X.13779.
57. Günel SE, Yılmaz S, Karalezli A, Aktaş A. Quantitative and visual evaluation of salivary and thyroid glands in patients with primary Sjögren's syndrome using salivary gland scintigraphy: Relationship with clinicopathological features of salivary, lacrimal and thyroid glands. *Nucl Med Commun*. 2010 Jul;31(7):666-72.

58. Adams BK, AL ATTIA HM, Parkar S. Salivary gland scintigraphy in sjögren's syndrome: are quantitative indices the answer? Nucl Med Commun. 2003 Sep;24(9):1011-6. doi: 10.1097/00006231-200309000-00010.
59. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, Herdt JR, Tarpley TM Jr, Cummings NA, Zeiger LS, Talal N. Xerostomia in Sjögren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. JAMA. 1971 Jun 28;216(13):2109-16.
60. Jeong SY, Kim HW, Lee S-W, Ahn B-C, Lee J. 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. 2013 May;23(5):609-16. doi: 10.1089/thy.2012.0106.
61. Kang JY, Jang SJ, Lee WW, Jang SJ, Lee YJ, Kim SE. Evaluation of Salivary Gland Dysfunction Using Salivary Gland Scintigraphy in Sjögren's Syndrome Patients and in Thyroid Cancer Patients after Radioactive Iodine Therapy. Nucl Med Mol Imaging. 2011 Sep;45(3):161-8. doi: 10.1007/s13139-011-0091-y.
62. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Perez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, Bove A, Soto MJ, et al. Clinical and prognostic significance of parotid scintigraphy in 405 patients with primary Sjögren's syndrome. J Rheumatol. 2010 Mar;37(3):585-90. doi: 10.3899/jrheum.090835.
63. Sugihara T, Yoshimura Y. Scintigraphic evaluation of the salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. Int J Oral Maxillofac Surg. 1988 Apr;17(2):71-5. doi: 10.1016/s0901-5027(88)80151-6.
64. Proença JMBCB. Síndrome de Sjögren : revisão de literatura e apresentação de um caso clínico. [dissertação]. Porto: Universidade do Porto, Faculdade de Medicina Dentária; 2011.
65. Shizukuishi K, Nagaoka S, Kinno Y, Saito M, Takahashi N, Kawamoto M, et al. Scoring analysis of salivary gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome. Ann Nucl Med. 2003 Dec;17(8):627-31. doi: 10.1007/BF02984967.
66. Vinagre F, Santos AI, Santos MJ, Prata A, Oliveira A, Canas da Silva J. Cintigrafia das glândulas salivares major na avaliação de doentes com queixas secas. Acta Reumatol Port. 2008 Oct-Dec;33(4):422-8.

67. Håkansson U, Jacobsson L, Lilja B, Manthorpe R, Henriksson V. Salivary gland scintigraphy in subjects with and without symptoms of dry mouth and/or eyes, and in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1994;23(6):326-33. doi: 10.3109/03009749409099282.
68. Bouma H, Bootsma H, van Nimwegen J, Haacke E, Spijkervet F, Vissink A, et al. Aging and immunopathology in primary Sjögren's syndrome. *Curr Aging Sci*. 2015;8(2):202-13. doi: 10.2174/1874609808666150727112826.
69. Cortés-Blanco A, Martínez-Lázaro R. Reproducibilidad de la interpretación cualitativa de la gammagrafía salival dinámica con estímulo excretor [Reproducibility of the qualitative interpretation of dynamic salivary radionuclide scans with excretory stimulation]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2000 Mar;51(2):143-8.
70. Douglas CR. Oral pathophysiology: normal physiology and pathological applied to dentistry and phonoaudiology. São Paulo: Pancast; 1998. p. 273-7.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação funcional das glândulas salivares maiores por meio da técnica imaginológica de cintilografia

Pesquisador: Emiko Saito Arita

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 18349119.8.0000.0075

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo - Faculdade de Odontologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.565.450

Apresentação do Projeto:

"A homeostase das glândulas salivares está intimamente relacionada com a qualidade de vida, visto que a produção da saliva inicia o processo de digestão de alimentos, influencia o paladar, protege e mantém a integridade e lubrificação de toda a cavidade intraoral, atuando como antifúngica, antiviral e antibacteriana, além de desempenhar papel importante na estabilização do pH em níveis adequados. No entanto, seu desequilíbrio pode ser uma consequência de doenças como a Síndrome de Sjogren (SS), uma desordem crônica a qual afeta principalmente pessoas na meia idade, ocorrendo uma infiltração linfocítica focal das glândulas exócrinas, comprometendo-a funcionalmente de forma significativa. Sendo necessária um diagnóstico imaginológico para confirmar a sua presença, a cintilografia de glândula salivar (CGS) apresenta-se como uma alternativa a qual analisa funcionalmente o envolvimento das glândulas em pacientes xerostômicos. Considerada não-invasiva, é um método bem tolerado pelos pacientes, fácil execução e baixa dose de radiação, fornecendo informações sobre função salivar. Ainda assim, é um método o qual não apresenta uma padronização para avaliar a SS, sendo necessários mais estudos relacionados a sua interpretação. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar os aspectos imaginológicos das glândulas salivares maiores por meio da medicina nuclear, utilizando-se da cintilografia de glândulas salivares. Metodologia: Esta pesquisa será retrospectiva e utilizará 35 imagens de pacientes de bancos de dados submetidos a exames direcionados às glândulas

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

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

Continuação do Parecer: 3.565.450

salivares por meio da técnica de cintilografia. Os pacientes realizaram estes exames no Hospital da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), na cidade de Ribeirão Preto, Brasil, e no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, na cidade de São Paulo, Brasil. Serão incluídos no estudo pacientes que realizaram exames de imagem para as glândulas salivares (cintilografia). Do prontuário dos pacientes, serão verificados dados pertinentes aos achados de imagem e hipóteses diagnósticas, assim como dados demográficos dos mesmos. As características imaginológicas são descritas e tabuladas detalhadamente. Os valores obtidos serão submetidos a análise estatística adequada, por meio do teste de adesão à curva normal. Todas as análises estatísticas serão realizadas a um nível de significância de 5%, utilizando-se o software IBM SPSS Statistics 17, SPSS®, Inc, Chicago, IL. Como resultados esperados, esperamos obter os dados propostos, buscando expressividade em relação a função das glândulas salivares."

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste projeto é avaliar o grau de funcionalidade das glândulas salivares maiores e correlacionar suas características em imagens cintilográficas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Este projeto oferece riscos mínimos à integridade física dos participantes uma vez que serão analisados os resultados dos exames já realizados do arquivo de banco de dados. **Benefícios:** Esperamos ajudar a comunidade científica e profissionais da saúde proporcionando um estudo com mais informações sobre a utilização e recomendação da cintilografia de glândulas salivares.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para área de conhecimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos exigidos para a pesquisa foram anexados.

Recomendações:

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

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

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

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

Continuação do Parecer: 3.565.450

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não constam pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1400384.pdf	01/08/2019 15:53:40		Aceito
Outros	Autoriza.pdf	01/08/2019 15:52:09	Emiko Saito Arita	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CintiChris.pdf	01/08/2019 15:50:32	Emiko Saito Arita	Aceito
Folha de Rosto	PlataChry.pdf	01/08/2019 15:38:32	Emiko Saito Arita	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 10 de Setembro de 2019

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

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