UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

GRAZIELE APARECIDA SIMÕES LIMA

**Avaliação das glândulas salivares por exame de ultrassonografia cervical em
pacientes antes e após tratamento de radioiodoterapia no câncer diferenciado da
tireoide**

**São Paulo
2020**

GRAZIELE APARECIDA SIMÕES LIMA

**Avaliação das glândulas salivares por exame de ultrassonografia cervical em
pacientes antes e após tratamento de radioiodoterapia no câncer diferenciado da
tireoide**

Versão original

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de mestre em Ciências.

Programa: Oncologia

Orientador: Dr. George Barberio Coura Filho

Co-orientador: Dr. Ricardo Miguel Costa de Freitas

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Simões Lima, Grazielle Aparecida

Avaliação das glândulas salivares por exame de
ultrassonografia cervical em pacientes antes e após
tratamento de radioiodoterapia no câncer
diferenciado da tireoide / Grazielle Aparecida
Simões Lima. -- São Paulo, 2020.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Oncologia.

Orientador: George Barberio Coura Filho.

Coorientador: Ricardo Miguel Costa de Freitas.

Descritores: 1.Sialadenite 2.Ultrassonografia
3.Iodo-131 (131I) 4.Glândulas salivares 5.Neoplasias
da glândula tireoide

USP/FM/DBD-125/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Esta dissertação não seria possível sem a colaboração e a participação tanto de pessoas no contexto pessoal como profissional, e tenho certeza de que todos nós crescemos juntos ao longo dessa trajetória.

Dedico o resultado deste trabalho primeiramente aos meus pais Sebastião Rodrigues Simões e Helena de Lima Simões, responsáveis por toda a minha educação e que não mediram esforços para me apoiar e investir no meu futuro. Às minhas irmãs Daniele de Lima Simões e Tatiane de Lima Simões pelo amor e amizade, sempre me proporcionando momentos de alegria e de paz.

Aos meus sobrinhos Gabriel e Ingrid, que sempre alegraram meus finais de semana com as brincadeiras constantes e proporcionaram sentimentos de paz e renovação.

Ao meu esposo Paulo Maria Teixeira Lima Filho, que sempre me apoiou, incentivou e me tranquilizou nos momentos mais difíceis e me ensinou a ver o mundo pelo lado positivo e não somente pelas barreiras e dificuldades.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois muitas vezes a fé me fortaleceu para superar dificuldades e desafios.

Ao Dr. George Barberio Coura Filho, que me orientou com paciência e sabedoria. Agradeço por acreditar e confiar no meu trabalho, por me incentivar e me motivar, pelo acolhimento, pelos bons conselhos e retribuo com minha enorme gratidão e admiração.

Agradeço também ao Prof. Dr. José Willegaignon pela confiança, apoio, pelos bons conselhos e amizade. Ao Dr. Ricardo Freitas e Dra. Maria Cristina Chammas que participaram desde o início do estudo, e sem os quais esse trabalho também não seria possível. Ao Prof. Dr. Marcelo Tatit, que gentilmente nos auxiliou com sugestões e críticas enriquecedoras para o nosso trabalho.

À Rossana Veronica Mendonza Lopes que nos auxiliou com seu fundamental conhecimento no campo da estatística, sempre prestativa e atenciosa. Agradeço também pela parceria e amizade que construímos no decorrer dessa trajetória.

Às amigas Ana Carolina Tamburrino, Camila de Medeiros, Christiane Gomes Chaves, Heloisa Brochado da Silva Esteves e Milanne Maria Santos Oliveira De Seta por compartilharem comigo as dificuldades e desafios durante essa trajetória, me fortalecendo com palavras de conforto e incentivo.

Ao meu ex-coordenador e amigo Vitor Modesto Rosa pelo incentivo e apoio.

E por fim, a todos os companheiros de trabalho, em especial Débora Mendes, Gislaine Ozório, Livia Dias Olher Martins, Mariana Costa, Marcia Akiko Nakamura, Maria Manuela Ferreira Alves de Almeida, Micheline Pires e Renata Alvim.

“Todas as coisas possíveis de cair sob o conhecimento dos homens seguem umas às outras da mesma maneira que não pode haver quaisquer tão afastadas a que não chegue por fim, nem tão ocultas que não se descubram” (René Descartes).

RESUMO

Simões Lima GA. *Avaliação das glândulas salivares por exame de ultrassonografia cervical em pacientes antes e após o tratamento de radioiodoterapia no câncer diferenciado da tireoide*. [dissertação]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Sialadenite é a complicação mais comum após o tratamento de radioiodoterapia e pode resultar em mudanças na ecotextura das glândulas salivares, visualizadas por meio do exame de ultrassonografia. O presente estudo avaliou a ecotextura das glândulas salivares de pacientes com câncer diferenciado da tireoide submetidos à radioiodoterapia nos períodos pré e pós-tratamento por meio de imagens ultrassonográficas, e avaliou a correlação entre resultados de pesquisa de corpo inteiro nas regiões salivar e cervical pós-tratamento e os respectivos padrões de imagens ultrassonográficas. A comparação entre as características ultrassonográficas mostrou que 31,3% do total de pacientes avaliados com ecotextura homogênea das glândulas salivares parótidas pré-radioiodoterapia evoluíram com heterogeneidade pós-tratamento. Foi observada associação estatística de acordo com atividade de ^{131}I administrada para o grupo de 5.6 GBq (150mCi) a < 9.3 GBq (250mCi). Não foi encontrada associação estatística entre os níveis de captação de ^{131}I nas regiões salivar e cervical na pesquisa de corpo inteiro pós-tratamento e alterações no padrão ultrassonográfico. Em conclusão, o exame de ultrassonografia pode ser uma ferramenta favorável para avaliar a sialadenite pós-radioiodoterapia, no entanto, os níveis de captação de ^{131}I por meio da pesquisa de corpo inteiro pós-tratamento não apresentaram associação com o diagnóstico de sialadenite no presente estudo.

Descritores: sialadenite, ultrassonografia, glândulas salivares, pesquisa de corpo inteiro (PCI), iodo-131 (^{131}I), neoplasias da glândula tireoide.

ABSTRACT

Simões Lima GA. *Ultrasonographic Echotexture of salivary glands in patients pre and post radioiodine therapy in Different Thyroid Cancer*. [dissertation]. São Paulo, 2020.

INTRODUCTION: Sialadenitis is the most common complication after radioiodine therapy and may result in changes in the echotexture of the salivary glands visualized by ultrasonography exam. This study evaluated the echotexture of the parotid salivary glands pre and post-RIT using ultrasonography images in Differentiated Thyroid Cancer patients who undergone radioiodine therapy and the correlation between post therapy Whole-Body Scan in the salivary and cervical areas and ultrasonography images pattern. Comparing the ultrasonography features, 31.3% of patients who presented homogenous echotexture in the parotids salivary glands pre therapy developed heterogeneity post-treatment. According to I-131 activity groups was observed statistical association for 5.6 GBq (150mCi) to < 9.3 GBq (250mCi) I-131 activity group. No association was found for all levels of I-131 between Whole-Body Scan intensity uptake and changes in ultrasonography features pattern post-therapy. Ultrasonography may be a useful tool to evaluate chronic sialadenitis post-radioiodine therapy and I-131 intensity uptake using post therapy Whole-Body Scan routine was not associated to ultrasound echotexture changes in the present study.

Descriptors: Sialadenitis; Ultrasonography; salivary glands, Whole-body scintigraphy; ¹³¹Iodine (¹³¹I); Thyroid cancer.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos participantes para o estudo	24
Figura 2 - Divisão dos pacientes em grupos segundo características ultrassonográficas pré e pós-RIT	32
Figura 3 - Paciente do sexo feminino submetida à RIT com atividade de 5,9 GBq (159 mCi) após tireoidectomia total, que evoluiu com heterogeneidade da glândula salivar parótida pós-tratamento	38
Figura 4 - Paciente do sexo feminino submetida à RIT com atividade de 8,1 GBq (218 mCi) após tireoidectomia total, que evoluiu com heterogeneidade da glândula salivar parótida pós-tratamento	38
Figura 5 - Paciente do sexo feminino submetida à RIT com atividade de 11,7 GBq (317 mCi) após tireoidectomia total, que evoluiu com heterogeneidade da glândula salivar parótida pós-tratamento	39
Figura 6 - Imagens anteriores e posteriores em região salivar na PCI pós-RIT	43
Figura 7 - Imagens anteriores e posteriores em região cervical na PCI pós-RIT	44

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios para estadiamento do CDT	27
Tabela 2 - Resumo dos sistemas de imagens utilizados	30
Tabela 3 - Divisão dos pacientes por classificação de PCI	31
Tabela 4 - Características clínicas dos pacientes incluídos no estudo - ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015	35
Tabela 5 - Frequência de segunda neoplasia	36
Tabela 6 - Frequência de doenças não oncológicas.....	36
Tabela 7 - Comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT - ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015	37
Tabela 8 - Comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT por subgrupos de atividade de ¹³¹ I administrada - ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015	40
Tabela 9 - Comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT com faixa etária e sexo – ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015.....	41
Tabela 10 - Comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT e fatores de risco – ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015	42
Tabela 11 - Comparação dos níveis de captação de ¹³¹ I entre PCI salivar e PCI cervical pós-RIT – ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015.....	42
Tabela 12 - Comparação entre características ultrassonográficas pré/pós-RIT e PCI em região salivar – ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015	45
Tabela 13 - Comparação entre características ultrassonográficas pré/pós-RIT e PCI em região cervical – ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015	45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATA	American Thyroid Association
ATPase	Adenosinatrifosfatase
CDT	Câncer diferenciado da tireoide
CT	Câncer de Tireoide
DAC	Doença Arterial Coronariana
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
dp	Desvio padrão
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
I ⁻	Íon de iodo
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
INCA	Instituto Nacional do Câncer
¹³¹ I	Iodo 131
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
K ⁺	Íon de potássio
MN	Medicina Nuclear
n	Frequência absoluta
Na ⁺	Íon de sódio
NIS	Sodium Iodine Symporter
PACS	Picture Archiving and Communication System
PCI	Pesquisa de Corpo Inteiro
RIT	Radioiodoterapia

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNM	Tumor, Nódulos linfáticos, Metástase
UICC	Union for International Cancer Control
US	Ultrassonografia

LISTA DE MEDIDAS E SIMBOLOS

cm/min	centímetro por minuto
cm/s	centímetro por segundo
GBq	gigabecquerel
keV	quiloelétronvolt
mCi	milicurie
MHz	Megahertz
<	menor que
≤	menor ou igual
>	maior que
%	porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Câncer diferenciado da tireoide e tratamento com radioiodoterapia	15
1.2 As glândulas salivares, produção salivar e efeitos colaterais da RIT	16
1.3 Sistema de co-transporte NIS e sua relação com as glândulas salivares na RIT	18
1.3 Complicações da RIT e sialadenite	18
1.4 A importância de exames de US em pacientes com CDT submetidos à RIT e sua possível relação com diagnóstico de sialadenite crônica.....	20
1.5 A importância da pesquisa de corpo inteiro em pacientes com CDT submetidos à RIT e sua possível relação com diagnóstico de sialadenite crônica	21
1.6. Justificativa do trabalho.....	21
 2 OBJETIVOS	 22
2.1 Objetivo geral	22
2.2 Objetivos específicos.....	22
 3 MÉTODOS.....	 23
3.1 Protocolo de tratamento de RIT.....	25
3.2 Coleta dos dados quantitativos	25
3.3 Estadiamento da doença	26
3.4 Coleta e análise dos dados qualitativos	27
3.4.1 Coleta dos exames ultrassonográficos	27
3.4.2 Coleta dos exames de PCI	28
3.4.3 Análise e interpretação dos exames ultrassonográficos.....	28
3.4.5 Equipamentos utilizados nos exames ultrassonográficos	29
3.4.6 Análise e interpretação dos exames de PCI pós-RIT	30
3.4.7 Equipamento utilizado na PCI pós-RIT	30
3.4.8 Análises de exames ultrassonográficos de acordo com a classificação da PCI pós-RIT	31
3.5 Aspectos éticos	32
3.6 Análise estatística	33

4 RESULTADOS	34
4.1 Características dos indivíduos	34
4.2 Resultados da comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT.....	37
4.3 Resultados da comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT por subgrupos de RIT administrada.....	39
4.4 Resultados da comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT com faixa etária e sexo dos pacientes.....	40
4.5 Resultados da comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT e fatores de risco	41
4.6 Resultados da comparação entre PCI salivar e PCI cervical pós-RIT.....	42
4.7 Resultados da comparação entre as imagens ultrassonográficas pré/pós-RIT e PCI em região salivar.....	44
4.8 Resultados da comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT e PCI em região cervical.....	45
 5 DISCUSSÃO	 46
 6 CONCLUSÃO.....	 53
 7 REFERÊNCIAS	 54
 8 ANEXOS	 57
8.1 ANEXO A – Orientações de dieta para RIT do ICESP	57
8.2 ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do ICESP	59
8.3 ANEXO C – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HC- FMUSP e Cadastro na Plataforma Brasil	60
8.3 ANEXO D – Publicação dos dados obtidos	63

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer diferenciado da tireoide e tratamento com radioiodoterapia

Segundo dados da literatura, a incidência do câncer diferenciado da tireoide (CDT) apresentou um aumento contínuo nas últimas décadas, devido principalmente às descobertas acidentais de nódulos tireoidianos por meio de exames de ultrassonografia (US) realizados por diversas razões, e não a suspeita da neoplasia propriamente dita (1).

Os carcinomas papilíferos (entre 50 e 80% dos casos), seguidos pelos carcinomas foliculares (entre 15 e 20% dos casos) são as histologias mais frequentes de CDT, ambos quase sempre com prognóstico favorável quando tratados adequadamente (2–4).

Segundo a *American Thyroid Association* (ATA), a incidência de recorrência para CDT pode variar de acordo com a classificação de risco de doença persistente ou recorrente entre 3 e 13% para carcinomas de baixo risco, 21 e 36% para risco intermediário e aproximadamente 68% para alto risco. O tratamento convencional consiste na excisão cirúrgica de tireoidectomia total, podendo seguir com a radioiodoterapia (RIT) de acordo com o perfil de risco de recorrência da doença (3,5).

A RIT teve sua primeira administração terapêutica em 1946, e desde então é empregada como terapia adjuvante com objetivo de remoção completa do tecido tireoidiano ou CDT remanescente. O tratamento consiste na terapia ablativa com isótopo ^{131}I , sendo considerado um tratamento complementar para pacientes com CDT e recomendado pela literatura como a melhor opção terapêutica após a tireoidectomia, principalmente por reduzir o risco de recorrência da doença e melhorar a sobrevida do paciente (1,6,7).

De acordo com as diretrizes da ATA (2016), a RIT é indicada para pacientes com diagnóstico de CDT, exceto aqueles de baixo risco, com tamanho de tumor $<1\text{cm}$, sem extensão extra tireoidiana e sem metástases à distância ou linfonodos (8–10). A eficiência desse tratamento depende de fatores como a atividade de ^{131}I absorvida pelas células tireoidianas remanescentes ou pelo tumor, preparação adequada do paciente e características tumorais específicas como histologia e estadiamento do tumor (7,8,11).

Embora haja controvérsia a respeito da classificação em baixas, intermediárias e altas atividades de RIT, a atividade do radioiodo a ser administrada para o paciente varia de acordo com o objetivo do tratamento. Atualmente são recomendadas atividades entre 1,1 GBq (30

mCi) e 3,7 GBq (100 mCi) de ^{131}I para pacientes classificados como riscos baixo e intermediário, sem suspeita de doença residual microscópica. Atividades entre 3,7 GBq (100mCi) e 5,6 GBq (150 mCi) são recomendadas para pacientes de riscos baixo ou intermediário, mas com presença de variantes histológicas de maior agressividade e com suspeita de doença microscópica residual, e para os pacientes com doença residual macroscópica evidente ou com metástases à distância não existe consenso sobre a atividade a ser administrada, mas sugere-se atividades superiores, chegando a $\geq 7,4$ GBq (200mCi), sempre com atenção à radiotoxicidade para a medula óssea (4,12).

1.2 As glândulas salivares, produção salivar e efeitos colaterais da RIT

As glândulas salivares são de natureza exócrina e encontram-se localizadas próximas à cavidade oral. São divididas em dois tipos: glândulas salivares maiores e glândulas salivares menores. As glândulas submandibulares, parótidas e sublinguais são consideradas as três principais glândulas salivares (13).

As glândulas parótidas são consideradas as maiores entre as principais glândulas salivares e estão localizadas em região superficial, na fossa retromandibular e com fácil visualização em exames de imagens. São compostas histologicamente por células acinares serosas e contribuem com 25% da secreção salivar. Quando em condições de estimulação, como processo de mastigação, podem contribuir com até 60% da saliva total produzida (13–15).

As glândulas submandibulares são consideradas as segundas maiores entre as principais glândulas salivares. Estão localizadas profundamente ao ângulo da mandíbula e sob o assoalho da cavidade oral, sendo de mais difícil visualização em exames de imagem. São compostas histologicamente por células acinares serosas e mucosas (histologia mista) e são responsáveis pela viscosidade e espessura da saliva. Em condições de estimulação, as glândulas submandibulares contribuem entre 20 a 40% para a produção total da saliva (13,15).

As glândulas sublinguais são consideradas as menores entre as principais glândulas salivares e estão localizadas profundamente à cavidade oral, no espaço sublingual. Também são consideradas glândulas de histologia mista, compostas por células acinares serosas e mucosas e apresentam menor participação durante a produção de saliva. Em condições de estímulo contribuem entre 2 e 5% do total salivar produzido (13,15,16).

As glândulas salivares menores correspondem entre 800 e 1000 pequenas glândulas salivares dispersas por todo trato aerodigestivo (cavidade sinonasal, oral, faringe, laringe, traqueia pulmões e orelha média) e com maior concentração nas regiões bucal, labial, palatal e lingual, porém são pouco visualizadas em exames de imagem (15).

A produção da saliva se inicia no lúmen acinar pelas células acinares, em seguida é drenada por meio do ducto excretor e posteriormente secretada ativamente para a cavidade oral. Sua composição é dependente da contribuição de cada glândula para a produção da saliva e do fluxo salivar (13,14). É composta predominantemente de água (99,5%), de componentes orgânicos (imunoglobulinas, enzimas e proteínas) e inorgânicos (eletrólitos, ureia e amônia) (16,17). A saliva é essencial para manter as funções orais adequadas, como dicção, lubrificação, gustação, mastigação e deglutição, e alterações quantitativas e qualitativas na sua composição podem prejudicar a execução dessas funções com piora da qualidade de vida dos pacientes acometidos (10,17,18).

Quando os pacientes com diagnóstico de CDT são submetidos ao tratamento de RIT, assim como a glândula tireoide, as glândulas salivares são capazes de concentrar ^{131}I em virtude da expressão da glicoproteína *Sodium Iodine Symporter* (NIS), resultando em redução do fluxo salivar, xerostomia e edema da glândula afetada. Na presença da xerostomia, podem ocorrer alterações na fala, paladar, dificuldades de mastigação e até desnutrição dos pacientes, além de mudanças no pH da cavidade oral e aumentar a predisposição a ulcerações na mucosa oral, fissuras, presença de cáries dentais e infecções orais (10,13,19).

As glândulas salivares parótidas geralmente são as mais afetadas pelos efeitos da radiação ionizante do ^{131}I , ao passo que as glândulas salivares sublinguais segundo a literatura, são raramente afetadas. A diferença de radiosensibilidade entre as glândulas salivares ocorre em virtude de diferenças estruturais dessas glândulas. As glândulas salivares parótidas são compostas por células serosas, que são mais susceptíveis à radiação devido a sua alta taxa de rotatividade. As glândulas salivares submandibulares e sublinguais, em contrapartida, possuem composição mista (células serosas e mucosas) e o muco pode atuar como fator de proteção para essas glândulas (10,16,19,20).

Lee et al., em 2015 verificaram que 46,7% dos pacientes expostos à RIT apresentaram sintomas de dor e edema em glândulas salivares parótidas, e outros estudos também relataram essas glândulas como as mais frequentemente envolvidas nos danos provocados pela administração do ^{131}I sendo, portanto, as de maior interesse no presente estudo (10,21).

1.3 Sistema de co-transporte NIS e sua relação com as glândulas salivares na RIT

O NIS é uma glicoproteína integral de membrana pertencente ao grupo de transportadores de sódio/iodo (Na^+/I^-) e mediadora da captação de iodo pela membrana basolateral dos tireócitos. Nesse processo de transporte, dois íons de Na^+ (2Na^+) são carregados para o interior do tireócito e um íon de I^- é internalizado para a célula de forma que os íons de Na^+ por meio da ação da enzima Na^+/K^+ -adenosinatrifosfatase (ATPase) geram um gradiente de concentração que favorece o transporte de I^- , que então é captado e organificado (12,18,22).

Durante a RIT, o iodo radioativo se acopla à entrada de sódio, é transportado ativamente do citoplasma para o lúmen folicular onde é organificado e posteriormente armazenado. Como a maioria das células neoplásicas mantém ao menos parcialmente a capacidade de concentração do iodo através do sistema NIS, o iodo radioativo é internalizado na célula folicular tireoidiana e por meio de sua emissão de radiação beta age destrutivamente sobre as células cancerígenas da tireoide (12,23).

Estudos citam as glândulas salivares como os principais alvos dos efeitos da RIT, principalmente devido à habilidade de concentrar ^{131}I através do sistema de co-transporte NIS, e a permanência indesejada do iodo radioativo nessas glândulas é responsável pelo dano celular secundário à emissão da radiação beta do radioisótopo. Como consequência, as glândulas salivares se tornam potenciais alvos dos efeitos da RIT, principalmente as glândulas salivares parótidas, que devido a sua histologia predominante de células serosas, podem aumentar a retenção do iodo radioativo após a terapia ablativa (10,18,24).

1.3 Complicações da RIT e sialadenite

A sialadenite é uma complicação considerada relativamente comum aos efeitos da RIT e consiste na inflamação das glândulas salivares provocada por diferentes fatores: como presença de vírus, bactérias, fungos, doenças imunológicas ou efeitos secundários à radiação ionizante. Pode ser classificada em sialadenite aguda ou crônica, cuja causa e sintomas diferem de acordo com a classificação, mas o primeiro sinal clínico da sialadenite em geral se manifesta por meio da redução do fluxo salivar da glândula inflamada (20-25).

A sialadenite aguda é uma inflamação aguda das glândulas salivares, comumente caracterizada por aumento do volume glandular, edema e dor, podendo ocorrer também febre, trismo, aumento da pressão periductal com constrição do ducto salivar e consequente redução do fluxo salivar. No entanto, nos casos de sialadenite aguda, há menor duração dos sintomas com cicatrização espontânea em poucos dias, e o diagnóstico pode ser realizado por exame físico acrescido de exame de US (20-25).

A sialadenite crônica ocorre posteriormente a um quadro de sialadenite aguda, sendo relatada na literatura como um efeito colateral associado a danos permanentes nas estruturas genéticas e no parênquima das células das glândulas salivares, com substituição por tecido fibroso induzido pelo ^{131}I . Em pacientes com sialadenite crônica, a xerostomia é o sintoma mais sobressalente e a condição mais grave em função do dano permanente nas células salivares ductais e acinares, afetando a qualidade de vida dos pacientes (19-21,23).

Hollingsworth et al (2016) sugerem a classificação do dano na glândula salivar pós-RIT em 3 fases:

- a) Fase 1: caracterizada pela presença de dano ductal que pode ser assintomático;
- b) Fase 2: com progressão da obstrução ductal para sialadenite que pode ser aguda ou crônica, e nesta fase se iniciam os sintomas;
- c) Fase 3: em que ocorre a sialadenite grave, podendo levar à xerostomia permanente (26).

Ainda, os efeitos colaterais da RIT nas glândulas salivares podem apresentar mudanças de acordo com o tempo de acompanhamento pós-tratamento, e as alterações no parênquima dessas glândulas são consideradas as principais características dos efeitos tardios inerentes ao tratamento, que podem ser visualizadas em imagem de US por meio de alterações da sua ecotextura (27,28).

Em pacientes submetidos à RIT, a incidência de sialadenite pode variar de acordo com a classificação de 24% a 67% para sialadenite aguda, e de 11% a 43% para sialadenite crônica. Além disso, a incidência para sialadenite pode ser atividade dependente e acometer até 30% de pacientes que recebem uma atividade cumulativa de até 11,1 GBq (300 mCi), e de 50% a 60% naqueles que recebem até 18,5 GBq (500 mCi). No entanto, diretrizes ainda consideram as evidências insuficientes para se posicionar contra ou a favor de medidas preventivas aos danos nas glândulas salivares induzidos pela terapia ablativa com ^{131}I , o que demonstra a importância da elaboração de novos trabalhos a respeito do problema (1,8,10,17).

1.4 A importância de exames de US em pacientes com CDT submetidos à RIT e sua possível relação com diagnóstico de sialadenite crônica

O exame de US é relatado na literatura como a principal modalidade de exame de imagem para avaliação pré e pós-operatória em pacientes com CDT (24). A utilização desse exame evoluiu de forma muito rápida nos últimos anos e conquistou um papel cada vez mais importante no diagnóstico de doenças da glândula tireoide, principalmente por se tratar de um exame de imagem seguro, não invasivo, de fácil execução, baixo custo e que não necessita de preparo específico (13,28).

Segundo recomendações da ATA (2016), exames de US cervical são recomendados para todos os pacientes oncológicos candidatos à cirurgia de tireoidectomia nos períodos pré e pós-operatório, e também com periodicidade entre 6 e 12 meses após a terapia ablativa com ¹³¹I, havendo possibilidade de continuidade no seguimento dependendo da classificação de risco da doença e níveis séricos de tireoglobulina (5,8).

A US cervical permite avaliar estruturas superficiais de tecidos moles na região da cabeça e pescoço como glândula tireoide, linfonodos e glândulas salivares, podendo na teoria ser um bom exame para avaliar as complicações das glândulas salivares decorrentes da RIT. Esse exame possibilita avaliação de características como: ecotextura do parênquima da glândula avaliada, volume, tamanho, presença ou ausência de alguma suspeita de linfonodos cervicais, presença ou ausência de nódulos e respectivas calcificações, vascularização ou qualquer outra informação que auxilie na definição e segurança do tratamento (13,25,29).

Apesar da US cervical ser capaz de viabilizar informações sobre a morfologia das glândulas salivares, e haver estudos que mostraram mudanças na ecotextura dessas glândulas em pacientes com CDT submetidos à RIT, não há recomendações na literatura da utilização desse exame como ferramenta de rotina para auxiliar no diagnóstico e controle dos efeitos colaterais como a sialadenite crônica (8,13,29).

1.5 A importância da pesquisa de corpo inteiro em pacientes com CDT submetidos à RIT e sua possível relação com diagnóstico de sialadenite crônica

A Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) é considerada uma importante modalidade de exame, principalmente em pacientes com CDT candidatos à terapia ablativa com ¹³¹I. De acordo com as recomendações da ATA (2016), a PCI deve ser rotineiramente utilizada em pacientes pós-dose terapêutica de RIT como ferramenta para informar o estadiamento preciso da doença e para identificar possíveis doenças metastáticas não identificadas anteriormente (8,12).

Na literatura, é possível encontrar estudos que sugerem a empregabilidade dos exames de PCI pós-dose terapêutica como ferramenta capaz de identificar retenção de ¹³¹I pelas glândulas salivares após a terapia ablativa. Além disso, é possível encontrar estudos que mostram esse exame como preditor de comprometimentos na funcionalidade dessas glândulas em pacientes com CDT submetidos à RIT (4). No entanto, não foram encontrados trabalhos elaborados na tentativa de analisar uma possível relação entre mudanças na ecotextura de glândulas salivares pós-RIT em exames de US e resultados de captação de ¹³¹I na PCI pós-dose para diagnóstico de sialadenite crônica.

1.6. Justificativa do trabalho

Concomitante ao aumento da incidência do diagnóstico de CDT pode ocorrer também o aumento progressivo de pacientes com indicação de terapia ablativa com ¹³¹I, mas o aumento dessa terapêutica carrega consigo efeitos colaterais, como a sialadenite crônica, que ainda necessitam ser estudados.

No cenário atual, ainda são poucos os estudos que avaliam o potencial de um exame rotineiro como US cervical e PCI pós-dose terapêutica para avaliação dos efeitos colaterais da RIT nas glândulas salivares, e a insuficiência de evidências científicas corrobora para o não incentivo da empregabilidade de medidas preventivas para os danos nessas glândulas no pós-tratamento. Nesse sentido, torna-se importante investigar essas relações, pois a avaliação e controle dos efeitos colaterais envolvidos na RIT são importantes para garantia do bom prognóstico e qualidade de vida dos pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a ecotextura das glândulas salivares parótidas em exames de US cervical nos períodos pré e pós-tratamento de RIT com isótopo ^{131}I em pacientes com diagnóstico de CDT.

2.2 Objetivos específicos

Descrever as características clínicas dos pacientes incluídos no estudo;

Comparar as imagens ultrassonográficas das glândulas salivares parótidas pré e pós-RIT de todos os pacientes;

Comparar as imagens ultrassonográficas das glândulas salivares parótidas pré e pós-RIT dos pacientes em subgrupos de acordo com a atividade de ^{131}I administrada;

Comparar imagens ultrassonográficas das glândulas salivares parótidas pré e pós-RIT segundo faixa etária e sexo dos pacientes;

Comparar as imagens ultrassonográficas das glândulas salivares parótidas pré e pós-RIT com fatores de risco;

Comparar os níveis de captação de ^{131}I na PCI pós-RIT nas regiões salivar e cervical de todos os pacientes;

Comparar as características ultrassonográficas pré e pós-RIT com os níveis de captação de ^{131}I na PCI pós-RIT nas regiões salivar e cervical de todos os pacientes.

3 MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo que analisou entre 2010 e 2017 dados de prontuários eletrônicos de pacientes atendidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC – FMUSP).

Foram considerados como critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico oncológico de CDT nas histologias papilífero ou folicular;
- Pacientes atendidos no serviço de Medicina Nuclear (MN) do ICESSP;
- Pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico de tireoidectomia total;
- Pacientes submetidos pela primeira vez ao tratamento de RIT com isótopo ¹³¹I em regime de internação no ICESSP;
- Pacientes com idade superior a 18 anos;
- Pacientes que realizaram o exame de US cervical (que incluiu análise de glândulas salivares parótidas) antes e a partir de 12 meses pós-RIT e com documentação da imagem em prontuário eletrônico;
- Pacientes que realizaram o exame de PCI pós-RIT e com documentação da imagem em prontuário eletrônico;

Foram excluídos pacientes que apresentassem ao menos um dos seguintes critérios de exclusão:

- Pacientes que não atenderam integralmente aos critérios de inclusão;
- Pacientes submetidos previamente à radioterapia da região da cabeça e/ou do pescoço;
- Pacientes com registro em prontuário eletrônico de histórico de patologias em glândulas salivares prévio a RIT;

- Pacientes com registro em prontuário eletrônico de algum comprometimento prévio da produção salivar normal.

Inicialmente foram selecionados cento e trinta e quatro pacientes submetidos ao tratamento de RIT entre 2010 e 2017. Foram excluídos o total de cinquenta e um pacientes, dos quais dez haviam realizado tratamento prévio de RIT e outros quarenta e um pacientes não apresentaram registros de imagens do exame de US cervical documentados no prontuário eletrônico. Portanto, oitenta e três pacientes foram considerados elegíveis e incluídos no estudo como exposto na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos participantes para o estudo

Fonte: própria (2019).

O presente estudo teve a intenção de incluir todos os pacientes com diagnóstico oncológico de CDT, submetidos ao tratamento ablativo com ¹³¹I, atendidos pela equipe médica do ambulatório de MN do ICESP desde 2010 a 2017, e que atendessem aos critérios de elegibilidade. No entanto, foi possível a inclusão somente de pacientes que receberam atendimentos até dezembro de 2015, pois os pacientes submetidos à RIT após esse ano não apresentaram registro em prontuário eletrônico de exames de US cervical com inclusão de glândulas salivares em intervalo a partir de 12 meses após o tratamento, comprometendo o tamanho da amostra.

3.1 Protocolo de tratamento de RIT

O regime terapêutico da RIT para o grupo de pacientes incluídos no estudo foi realizado de acordo com o protocolo da instituição e após procedimento de tireoidectomia total da seguinte maneira:

- Interrupção da administração do hormônio levotiroxina por quatro semanas antes da RIT;
- Orientação de dieta pobre em iodo por aproximadamente duas semanas antes da RIT (ANEXO A);
- Ablação dos remanescentes da tireoide com ¹³¹I cuja atividade foi definida em consulta médica no ambulatório MN do ICESP;
- Orientação de estímulo com extrato puro de limão com a maior frequência possível para aumentar salivação durante o período de internação após administração do ¹³¹I;
- Exame de PCI pós-dose terapêutica entre sete e dez dias pós-RIT.

3.2 Coleta dos dados quantitativos

Os dados quantitativos dos pacientes incluídos no trabalho foram coletados retrospectivamente por meio de pesquisa nos prontuários eletrônicos dos pacientes, com acesso aos registros de avaliações médicas, nutricionistas e de enfermeiros.

O acesso aos prontuários eletrônicos foi realizado por meio do sistema de gestão Philips TASY®, o qual é utilizado pelos profissionais do ICESP como rotina.

As informações obtidas dos prontuários eletrônicos incluíram: sexo, idade, tipo histológico do tumor, estadiamento da doença, atividade de ¹³¹I administrada, histórico de comorbidades, segunda neoplasia, histórico de tabagismo e de etilismo.

3.3 Estadiamento da doença

O estadiamento do CDT foi realizado segundo os critérios TNM da *American Joint Committee on Cancer* e *Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC) (30). Esse sistema de classificação se baseia na extensão do tumor (T), na extensão da disseminação do tumor para os nódulos linfáticos (N) e na presença de metástase (s) (M). Também foram utilizados critérios específicos para CDT para os subgrupos papilífero e folicular como exposto na Tabela 1.

Os critérios para estadiamento e categorização da idade dos pacientes foram embasados nos critérios da sétima edição da AJCC/UICC (30), pois os pacientes foram classificados em consulta médica de acordo com esses critérios vigentes na época do atendimento.

Neste estudo, as subclassificações dos estadios IVA, IVB e IVC foram denominadas como grupo IV com a finalidade de facilitar a comparação.

Tabela 1 - Critérios para estadiamento do CDT

Câncer Papilífero ou Folicular (Diferenciado)			
Idade menor que 45 anos			
Estadio I	(qualquer) T	(qualquer) N	M0
Estadio II	(qualquer) T	(qualquer) N	M1
Idade igual ou maior que 45 anos			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Estadio IVB	T4b	(qualquer) N	M0
Estadio IVC	(qualquer) T	(qualquer) N	M1

Fonte: Adaptado de AJCC/UICC, 7ª edição, 2010 (30).

3.4 Coleta e análise dos dados qualitativos

As informações dos dados qualitativos foram coletadas retrospectivamente por meio dos prontuários eletrônicos dos pacientes através do sistema de visualização *iSite* PACS versão 4.1.110.0 (Philips Healthcare Informatics, Washington, USA) e incluíram imagens de exames de US cervical com inclusão de glândulas salivares parótidas e imagens de exames de PCI pós-dose terapêutica de RIT.

3.4.1 Coleta dos exames ultrassonográficos

Os exames de US cervical foram realizados previamente nos pacientes, dentro da rotina do Instituto de Radiologia do HC-FMUSP (InRad –HCFMUSP) e do ICESP, ambos serviços pertencentes ao Complexo HC-FMUSP.

A técnica dos exames de US foi realizada conforme protocolos institucionais: paciente em decúbito dorsal, hiperextensão cervical com apoio de coxim sob os ombros, com o

transdutor apoiado sobre a pele, e gel neutro como interface acústica entre a pele e o transdutor.

Conforme rotina dos serviços, não houve preparo do paciente para esse tipo de exame (jejum ou administração de medicamentos), as imagens foram obtidas em modo B (forma e contorno glandular, textura e ecogenicidade) e documentadas em prontuário eletrônico.

3.4.2 Coleta dos exames de PCI

Os exames de PCI também foram realizados previamente conforme rotina institucional: entre sete e dez dias pós-RIT com administração do ¹³¹I de mesma atividade terapêutica (denominada como PCI pós-dose terapêutica), com a finalidade de avaliar a incorporação nos restos cirúrgicos ou metástases já conhecidas do CDT, e/ou evidenciar possíveis sítios metastáticos antes não detectados anteriormente.

Todos os exames de PCI foram realizados no ICESP, com técnica conforme protocolo institucional: paciente em decúbito dorsal, hiperextensão cervical, braços para baixo, com utilização de suportes e faixas para contenção de crânio, membros superiores e membros inferiores. Como rotina da instituição, não houve preparo específico do paciente para realização da PCI pós-dose.

3.4.3 Análise e interpretação dos exames ultrassonográficos

Para análise dos dados foram incluídas imagens de US cervicais com inclusão de avaliação de glândulas salivares parótidas direita e/ou esquerda, e o paciente selecionado para compor o estudo deveria apresentar um exame realizado pré-RIT, sendo escolhido o exame com a data mais próxima à administração do ¹³¹I, e outro exame realizado com data a partir de 12 meses pós-RIT.

As imagens foram analisadas por dois médicos radiologistas com mais de 15 anos de experiência em interpretação de imagens de US, ambos com atuação profissional nas instituições onde os exames foram realizados, portanto, seguindo o mesmo protocolo de análise.

Para os exames ultrassonográficos a amostra foi analisada de duas formas:

- a) Análise comparativa das imagens ultrassonográficas das glândulas salivares parótidas pré e pós-RIT de todos os pacientes;
- b) Análise comparativa das imagens ultrassonográficas das glândulas salivares parótidas pré e pós-RIT dos pacientes em subgrupos de acordo com a atividade de ^{131}I administrada:
 - Pacientes submetidos a atividades menores que 5,6 GBq (150 mCi);
 - Pacientes submetidos a atividades iguais a 5,6 GBq (150 mCi) até menores que 9,3 GBq (250 mCi);
 - Pacientes submetidos a atividades iguais ou superiores a 9,3 GBq (250 mCi).

As glândulas salivares parótidas foram avaliadas quanto à ecotextura e foram classificadas em homogênea ou heterogênea. A ecotextura das glândulas parótidas foi definida como homogênea quando apresentava características habituais (sem trabéculas evidentes), e como heterogênea quando apresentava características diferentes do habitual (presença de trabéculas evidentes). O diagnóstico ultrassonográfico de sialadenite crônica pós-RIT foi considerado quando alguma glândula parótida (direita e/ou esquerda) apresentava ecotextura heterogênea na imagem analisada a partir de 12 meses após a administração do ^{131}I . Devido ao desenho retrospectivo do presente estudo, não foi possível reavaliar medidas como volume das glândulas salivares a partir de imagens registradas em prontuário eletrônico.

3.4.5 Equipamentos utilizados nos exames ultrassonográficos

Os exames de US foram realizados em equipamentos similares conforme a disponibilidade e rotina dos serviços. Para todos os exames foram utilizados escala de velocidade igual ou menor de 5cm/s, com transdutores lineares, multifrequenciais com intervalo de frequência entre 8,0 a 15,0MHz. Os sistemas utilizados estão resumidos na Tabela 2:

Tabela 2 - Resumo dos sistemas de imagens utilizados

Sistema de Imagem / Marca
Ultrasonix RP (Ultrasonix Medical Corporation, Richmond, British Columbia, Canada).
Siemens Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions USA, Inc Malvern, PA).
Logic E9 da marca General Eletric (<i>Milwaukee, Wiscosin, USA</i>).
Aplio 400 Ultrasound System (Toshiba medical systems, Tokyo, Japan).
ESAOTE Mylab 70XV-L (Esaote, Génova, Itália).
Philips ATL HDI 5000cv system (Bothell, Wash.USA).
IU 22 (Philips, Bothell Whashington, USA).
Samsung RS80A.

Fonte: Própria (2019).

3.4.6 Análise e interpretação dos exames de PCI pós-RIT

O paciente selecionado para compor o estudo deveria apresentar registro em prontuário eletrônico de pelo menos um exame de PCI realizado conforme rotina, entre 7 e 10 dias pós-RIT. As imagens foram analisadas retrospectivamente por um médico nuclear com mais de 10 anos de experiência em interpretação dessa modalidade de exame e com atuação profissional na instituição onde os exames foram realizados.

Os exames foram analisados e interpretados de acordo com os níveis de captação do ^{131}I pelas glândulas salivares parótidas (direita e/ou esquerda) e na região cervical anterior em topografia do leito tireoidiano. Os níveis de captação do ^{131}I foram classificados qualitativamente e subjetivamente em ausente, discreto, moderado e acentuado.

3.4.7 Equipamento utilizado na PCI pós-RIT

Os exames de PCI foram realizados em equipamento de medicina nuclear gama-câmara de duas cabeças, modelo Symbia 16T fabricado pela Siemens (Siemens Medical Solutions, Malvern, PA). As imagens foram adquiridas com matrizes 256×1024 pixels com velocidade de varredura de 10cm/min, colimador de alta energia e janela de 15% centrada em 364keV, numa varredura simultânea anterior e posterior do paciente.

3.4.8 Análises de exames ultrassonográficos de acordo com a classificação da PCI pós-RIT

Em relação ao estudo da PCI pós-dose os pacientes foram avaliados em duas etapas:

- a) Primeiramente os pacientes foram subdivididos em dois grupos de acordo com estudo específico da PCI e região de interesse em:
 - Captação em glândulas salivares e áreas da boca na PCI (PCI salivar);
 - Captação em região cervical anterior correspondente ao leito tireoidiano na PCI (PCI cervical)

Os níveis de captação de ^{131}I de cada grupo foram classificados qualitativamente e subjetivamente em: ausente, discreto, moderado e acentuado como exposto na Tabela 3. Além disso, foi analisado a correlação entre os grupos (PCI salivar e PCI cervical).

Tabela 3 - Divisão dos pacientes por classificação da PCI

Exame de PCI	Classificação de níveis de captação de ^{131}I
PCI salivar	Ausente, discreto, moderado e acentuado.
PCI cervical	Ausente, discreto, moderado e acentuado.

Fonte: Própria (2019).

- b) Posteriormente, as características ultrassonográficas pré e pós-RIT foram subdivididas em três grupos de acordo com a evolução da ecotextura apresentada no pós-tratamento (Figura 2) e comparados com os níveis de captação de ^{131}I nas PCI salivar e PCI cervical.

As características ultrassonográficas foram categorizadas em:

- Pacientes que não apresentaram alterações da ecotextura das glândulas salivares parótidas pré e pós-RIT classificados em: Manteve Homogêneo e Manteve Heterogêneo;
- Pacientes que apresentaram alteração da ecotextura das glândulas salivares parótidas pós-RIT em relação à homogeneidade apresentada no exame pré-tratamento classificados em: Pré Homogêneo/ Pós Heterogêneo

Figura 2 - Divisão dos pacientes em grupos segundo características ultrassonográficas pré e pós-RIT

Fonte: Própria (2019).

3.5 Aspectos éticos

O projeto foi apresentado e aprovado pelo Programa de Pós-Graduação em Oncologia da FMUSP.

Recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do ICESP (número de registro: NP 1113/17) (ANEXO B), pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HC-FMUSP (número de registro: 3.687.452) e cadastrado na Plataforma Brasil (número de registro: 72410017.2.3001.0065) (ANEXO C), em conformidade com as disposições regulamentares da República Federativa do Brasil.

Por se tratar um estudo retrospectivo sem intervenção clínica, anonimizado e que utilizou exames solicitados pela rotina clínica dos pacientes, foi dispensada a utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Todos os dados foram coletados e armazenados em planilha de dados Excel® com acesso somente pelo investigador, garantindo a confidencialidade, e nenhuma informação individual sobre os pacientes foi ou será divulgada.

3.6 Análise estatística

As variáveis qualitativas foram apresentadas na forma de frequência absoluta (n), relativas (%), média, valores mínimos, valores máximos e desvio padrão (dp).

A associação entre as variáveis qualitativas foi analisada com auxílio dos testes qui-quadrado de Fisher para grupos independentes, Teste de McNemar para grupos dependentes e teste de Kendall tau-b para análise de correlação das variáveis ordinais. O nível de significância adotado foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do software estatístico SPSS versão 18 para Windows.

4 RESULTADOS

4.1 Características dos indivíduos

Após atenderem aos critérios de seleção, foram incluídos no estudo o total de 83 pacientes dos quais 62 mulheres e 21 homens, cuja idade variou de 18 a 81 anos, com média de 51,95 anos (dp 13,23 anos).

Os pacientes receberam atividade de ^{131}I média de 71,26 GBq (192,6 mCi) com variações entre atividade mínima de 35,5 GBq (95,8 mCi) e atividade máxima de 13,4 GBq (361 mCi).

O tempo médio dos exames realizados pré-RIT foi de 9,4 meses com variações entre tempo mínimo de 1,2 meses e tempo máximo de 28,3 meses (dp 6,84 meses). O tempo médio dos exames realizados pós-RIT foi de 29,56 meses com variações entre tempo mínimo de 12,35 meses e tempo máximo de 68,44 meses (dp 11,04 meses). As características clínicas dos pacientes incluídos no estudo estão listadas na Tabela 4.

Embora o rastreamento para a inclusão de pacientes no estudo tenha sido realizada no período entre 2010 e 2017, a partir de Janeiro do ano de 2016 os pacientes atendidos pela equipe médica do ambulatório de MN do ICESP e submetidos à RIT não apresentaram imagens de exame de US cervical pré e/ou pós-RIT documentados em prontuário eletrônico, não atendendo aos critérios de elegibilidade. Por esse motivo, os resultados obtidos serão expostos considerando o intervalo entre 2010 e 2015.

Tabela 4 - Características clínicas dos pacientes incluídos no estudo - ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015

Parâmetros	n	%
Sexo		
Feminino	62	74,7
Masculino	21	25,3
Idade		
> 45 anos	58	69,9
≤ 45 anos	25	30,1
Tipo histológico		
Carcinoma Papilífero	75	90,4
Carcinoma Folicular	8	9,6
Estadio da doença (TNM)		
I	29	34,9
II	2	2,4
III	38	45,8
IV	14	16,9
Classificação de Risco		
Alto	42	50,6
Intermediário	30	36,1
Baixo	11	13,3
Atividade de ¹³¹I por grupo		
< 5,6 GBq (150 mCi)	13	15,7
5,6 a < 9,3 GBq (150 a 250 mCi)	57	68,6
≥ 9,3 GBq (250 mCi)	13	15,7
Comorbidades		
Hipertensão Arterial Sistêmica	44	53
Diabetes Mellitus	12	14,5
Dislipidemia	13	15,7
Outra neoplasia	9	10,8
Doenças não oncológicas	24	28,9
Histórico de tabagismo		
Sim	19	22,9
Não	64	77,1
Histórico de etilismo		
Sim	6	7,2
Não	77	92,8
Total	83	100

Fonte: Própria (2019).

Para o total de 83 pacientes incluídos no estudo, foi possível observar que 10,8% dos pacientes (n=9) apresentaram registro em prontuário eletrônico de histórico de segunda neoplasia. Dentre as especialidades foram registradas: câncer de próstata, câncer de mama,

mieloma múltiplo, câncer de rim, câncer de cólon, câncer de retossigmóide e câncer de ovário. As distribuições de histórico de segunda neoplasia por número de pacientes estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5 - Frequência de segunda neoplasia

Tipo de câncer	n = 9	%
Câncer de cólon	2	22,2
Câncer de mama	1	11,1
Câncer de ovário	1	11,1
Câncer de próstata	3	33,3
Câncer de rim	1	11,1
Mieloma Múltiplo	1	11,1

Fonte: Própria (2019).

Ainda, do total de 83 pacientes incluídos no estudo, 28,9% pacientes (n=24) apresentaram registros em prontuário de histórico de doenças não oncológicas, cuja distribuição pode ser visualizada na Tabela 6. Para doenças cardíacas foram considerados diagnósticos de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Doença Arterial Coronariana (DAC), Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) e arritmia cardíaca.

Tabela 6 - Frequência de doenças não oncológicas

Outras doenças	n =24	%
Doenças cardíacas	4	16,7
Acidente vascular cerebral	3	12,5
Vírus da imunodeficiência humana	1	4,2
Doença renal crônica	1	4,2
Osteoporose	4	16,7
Depressão	2	8,3
Hepatite B	1	4,2
LUPUS	2	8,3
Litíase renal	1	4,2
Neuropatia	2	8,3
Disfunção pulmonar obstrutiva crônica	1	4,2
Gastrite e Refluxo Gastresofágico	2	8,3

Fonte: Própria (2019).

4.2 Resultados da comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT

Ao comparar as imagens ultrassonográficas das glândulas salivares parótidas dos exames realizados antes da administração de ^{131}I com as imagens ultrassonográficas dos exames realizados a partir de 12 meses pós-RIT, foi possível observar mudanças na ecotextura dessas glândulas pós-tratamento com valores significativos ($p < 0,05$) como exposto na Tabela 7. Os resultados mostraram que 31,3% ($n=25$) do total de pacientes avaliados com ecotextura homogênea das glândulas salivares parótidas pré-RIT evoluíram com heterogeneidade pós-tratamento.

Tabela 7 - Comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT - ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015

Característica ultrassonográfica (n=83)		Imagens pós-RIT		Valor de p^*
		Homogêneo	Heterogêneo	
Imagens pré-RIT	Homogêneo	55 (68,3%)	25 (31,3%)	< 0,001
	Heterogêneo	0	3 (100%)	

*Teste de McNemar

Fonte: Própria (2019).

Nas Figuras 3, 4 e 5 é possível exemplificar imagens ultrassonográficas das glândulas salivares parótidas de pacientes incluídos no estudo que apresentaram ecotextura com característica homogênea antes da administração de ^{131}I e evoluíram para ecotextura de característica heterogênea no período a partir de 12 meses pós-RIT.

Figura 3 - Paciente do sexo feminino submetida à RIT com atividade de 5,9 GBq (159 mCi) após tireoidectomia total, que evoluiu com heterogeneidade da glândula salivar parótida pós-tratamento

a) Exame de US realizado 3 meses pré-RIT com glândulas parótidas de ecotextura com características homogêneas; b) Exame de US realizado 12 meses pós-RIT cujas mesmas glândulas parótidas apresentaram ecotextura com características heterogênea.

Fonte: ICESP (2019).

Figura 4 - Paciente do sexo feminino submetida à RIT com atividade de 8,1 GBq (218 mCi) após tireoidectomia total, que evoluiu com heterogeneidade da glândula salivar parótida pós-tratamento

a) Exame de US realizado 3 meses pré-RIT com glândulas parótidas de ecotextura com características homogêneas; b) Exame de US realizado 36 meses pós-RIT cujas mesmas glândulas parótidas apresentaram ecotextura com características heterogênea.

Fonte: ICESP (2019).

Figura 5 - Paciente do sexo feminino submetida à RIT com atividade de 11,7 GBq (317 mCi) após tireoidectomia total, que evoluiu com heterogeneidade da glândula salivar parótida pós-tratamento

a) Exame de US realizado 8 meses pré-RIT com glândulas parótidas de ecotextura com características homogêneas; b) Exame de US realizado 12 meses pós-RIT cujas mesmas glândulas parótidas apresentaram ecotextura com características heterogênea.

Fonte: ICESP (2019).

4.3 Resultados da comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT por subgrupos de RIT administrada

Ao estratificar os pacientes por subgrupos de acordo com atividade de ^{131}I administrada e comparar as imagens ultrassonográficas das glândulas salivares parótidas dos exames realizados pré-RIT com as imagens dos exames realizados a partir de 12 meses pós-tratamento (Tabela 8), foram observadas mudanças na ecotextura das glândulas salivares parótidas com aumento da proporção heterogeneidade para todos os subgrupos no período pós-RIT. No entanto, somente para os pacientes que receberam atividades nos intervalos entre 5,6 GBq (150 mCi) e 9,3 GBq (250 mCi) de ^{131}I o resultado se mostrou significativo ($p < 0,001$).

Tabela 8 - Comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT por subgrupos de atividade de ^{131}I administrada - ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015

Atividade de ¹³¹ I por grupos	n	Característica ultrassonográfica			Valor de p*
		Imagens pré-RIT	Imagens pós-RIT		
			Homogêneo	Heterogêneo	
< 5,6 GBq (150mCi)	13	Homogêneo	10 (76,9%)	3 (23,1%)	NA
		Heterogêneo	0	0	
5,6 a < 9,3 GBq (150 a < 250 mCi)	57	Homogêneo	35 (62,5%)	21 (37,5%)	< 0,001
		Heterogêneo	0	1 (100%)	
≥ 9,3 GBq (250 mCi)	13	Homogêneo	10 (90,9%)	1 (9,1%)	> 0,999
		Heterogêneo	0	2 (100%)	

NA: não avaliável.

*Teste de McNemar

Fonte: Própria (2019).

4.4 Resultados da comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT com faixa etária e sexo dos pacientes

A comparação entre as características ultrassonográficas encontradas nos períodos pré e pós-RIT e os grupos de faixa etária mostrou um discreto aumento na proporção de pacientes que apresentaram alterações na ecotextura (homogêneo/heterogêneo) das glândulas salivares parótidas entre o grupo de pacientes com idade superior a 45 anos ($n=17$, 29,3%), porém sem associação estatística ($p = 0,749$), como exposto na Tabela 9.

Com relação ao sexo, foi possível observar maior proporção de pacientes do sexo feminino ($n=40$) em comparação ao sexo masculino ($n=15$) do total de pacientes incluídos no estudo. Embora os resultados tenham mostrado uma distribuição semelhante entre os pacientes que mantiveram ecotextura das glândulas salivares parótidas (manteve homogêneo e manteve heterogêneo) para ambos os sexos, houve um discreto aumento na proporção de pacientes que apresentaram alterações na ecotextura pós-RIT (homogêneo/heterogêneo) do sexo feminino ($n=20$, 32,3%), sem associação estatística ($p = 0,649$), como detalhado na Tabela 9.

Tabela 9 - Comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT com faixa etária e sexo – ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015

Categorias	Imagens Ultrassonográficas						Valor de p*
	Manteve Homogêneo		Homogêneo/ Heterogêneo		Manteve Heterogêneo		
	n = 55		n = 25		n = 3		
	n	%	n	%	N	%	
Faixa etária							
≤ 45 anos (n=25)	17	68,0	8	32,0	0	0,0	0,749
> 45 anos (n=58)	38	65,5	17	29,3	3	5,2	
Sexo							
Feminino (n=62)	40	64,5	20	32,3	2	3,2	0,649
Masculino (n=21)	15	71,4	5	23,8	1	4,8	

*Teste exato de Fisher

Fonte: Própria (2019).

4.5 Resultados da comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT e fatores de risco

A comparação entre fatores de risco: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), Dislipidemia (DPL), segunda neoplasia, doenças não oncológicas, histórico de tabagismo e histórico de etilismo com os resultados das imagens ultrassonográficas das glândulas parótidas nos períodos pré e pós-RIT não apresentou associação estatística ($p > 0,05$). No entanto, foi possível observar que a maior porcentagem dos pacientes não apresentou alterações na ecotextura das glândulas salivares parótidas pós-RIT para todos os fatores de risco analisados, como detalhado na Tabela 10.

Tabela 10 - Comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT e fatores de risco – ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015

Fatores de risco	Imagens Ultrassonográficas				Valor de p^*
	n	Manteve Homogêneo	Pré Homogêneo/ Pós Heterogêneo	Manteve Heterogêneo	
HAS	44	30 (68,2%)	12 (27,3%)	2 (4,5%)	0,85
DM	12	9 (75,0%)	3 (25,0%)	0	0,84
DLP	13	10 (76,9%)	3 (23,1%)	0	0,85
Segunda Neoplasia	9	6 (66,7%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	0,39
Doenças não oncológicas	24	16 (66,7%)	7 (29,2%)	1 (4,2%)	1
Histórico de tabagismo	19	15 (78,9%)	3 (15,8%)	1 (5,3%)	0,27
Histórico de etilismo	6	4 (66,7%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	0,26

*Teste exato de Fisher

Fonte: Própria (2019).

4.6 Resultados da comparação entre PCI salivar e PCI cervical pós-RIT

Os resultados obtidos da análise das imagens da PCI pós-RIT em região salivar foram comparados com os resultados obtidos da análise das imagens da PCI pós-RIT em região cervical e não apresentam correlação estatística ($p = 0,481$), como exposto na Tabela 11.

Tabela 11 - Comparação dos níveis de captação de ^{131}I entre PCI salivar e PCI cervical pós-RIT – ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015

PCI região cervical	PCI região salivar					Valor de p^*
	Ausente	Discreto	Moderado	Acentuado	Total	
Ausente	0	3	4	4	11	0,69
Discreto	2	4	7	3	16	
Moderado	2	13	14	2	31	
Acentuado	4	9	9	3	25	
Total	8	29	34	12	83	

*Teste de Kendall tau-b

Fonte: Própria (2019).

Nas Figuras 6 e 7 é possível exemplificar os níveis de captação de ^{131}I em regiões salivar e cervical na PCI pós-dose terapêutica dos pacientes incluídos no estudo.

Figura 6 - Imagens anteriores e posteriores em região salivar na PCI pós-RIT

Níveis de captação de ^{131}I em região salivar com inclusão de glândulas salivares e boca: a) ausente b) discreto c) moderado d) acentuado

Fonte: ICESP (2019).

Figura 7 - Imagens anteriores e posteriores em região cervical na PCI pós-RIT

Níveis de captação de ^{131}I em região cervical: a) ausente b) discreto c) moderado d) acentuado
Fonte: ICESP (2019).

4.7 Resultados da comparação entre as imagens ultrassonográficas pré/pós-RIT e PCI em região salivar

A comparação entre os resultados obtidos da análise das imagens ultrassonográficas pós-RIT com os resultados obtidos da análise dos níveis de captação de ^{131}I na PCI salivar não mostrou associação estatística ($p = 0,24$), e foi possível observar que a maioria dos pacientes não apresentou alterações na ecotextura das glândulas salivares para todos os níveis de captação. A Tabela 12 expõe de forma detalhada a comparação entre os níveis de captação de ^{131}I pós-tratamento e as respectivas características ultrassonográficas nos períodos pré/pós-RIT na PCI salivar.

Tabela 12 - Comparação entre características ultrassonográficas pré/pós-RIT e PCI em região salivar – ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015

Captação PCI região salivar	n	Imagens Ultrassonográficas			Valor de p^*
		Manteve Homogêneo	Pré Homogêneo/ Pós Heterogêneo	Manteve Heterogêneo	
Ausente	8	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0	0,24
Discreto	29	20 (69,0%)	8 (27,6%)	1 (3,4%)	
Moderado	34	21 (61,8%)	13 (38,2%)	0	
Acentuado	12	7 (58,3%)	3 (25,0%)	2 (16,7%)	

*Teste de Fisher

Fonte Própria (2019).

4.8 Resultados da comparação entre as imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT e PCI em região cervical

A comparação entre os resultados obtidos da análise das imagens ultrassonográficas pós-RIT com os resultados obtidos da análise dos níveis de captação do ^{131}I na PCI cervical pós-RIT não mostrou associação estatística ($p = 0,71$). E semelhante à comparação anterior, foi possível observar que a maioria dos pacientes não apresentou alterações na ecotextura das glândulas salivares parótidas para todos os níveis de captação como exposto na Tabela 13.

Tabela 13 - Comparação entre características ultrassonográficas pré/pós-RIT e PCI em região cervical – ICESP-HCFMUSP - 2010 a 2015

Captação PCI região cervical	n	Imagens Ultrassonográficas			Valor de p^*
		Manteve Homogêneo	Pré Homogêneo/ Pós Heterogêneo	Manteve Heterogêneo	
Ausente	8	6 (54,5%)	4 (36,4%)	1 (9,1%)	0,71
Discreto	16	11 (68,7%)	4 (25,0%)	1 (6,3%)	
Moderado	31	21 (67,7%)	10 (32,3%)	0	
Acentuado	25	17 (68,0%)	7 (28,0%)	1 (4,0%)	

*Teste de Fisher

Fonte Própria (2019).

5 DISCUSSÃO

Este trabalho foi elaborado na tentativa de avaliar o potencial da US para identificar sialadenite crônica secundária à radiação ionizante por meio da avaliação da ecotextura das glândulas salivares de pacientes com diagnóstico de CDT submetidos à RIT com ^{131}I . Para isso, as glândulas salivares parótidas foram selecionadas, pois em virtude da histologia com predomínio de células serosas, elas são mais capazes de concentrar ^{131}I e apresentam maior susceptibilidade aos efeitos deletérios da radiação ionizante (24,31).

Como citado anteriormente, na RIT as glândulas salivares podem captar ^{131}I por meio sistema de co-transporte NIS e sofrer danos e obstruções nas células ductais, manifestando clinicamente como sialadenite aguda ou crônica, e o paciente com sialadenite crônica pode desenvolver xerostomia permanente com consequente piora da qualidade de vida (26).

Nesse contexto, métodos de avaliação como a US para avaliação das glândulas salivares pode ser uma ferramenta importante tanto no diagnóstico como na identificação de fatores de risco, prevenção e/ou tratamento da sialadenite crônica induzida pela RIT (26). Além disso, estudos relatam variações na intensidade dos efeitos colaterais nas glândulas salivares de acordo com o tempo de acompanhamento do paciente pós-tratamento, e alterações no parênquima das glândulas salivares são consideradas uma das principais disfunções tardias ocorrentes no período pós-RIT, que podem ser visualizadas por meio de mudanças nas características ultrassonográficas como a ecotextura (24,27,28).

No presente estudo, foram avaliadas ecotexturas das glândulas salivares parótidas (direita e/ou esquerda) nos períodos pré e pós-RIT, as quais foram classificadas em homogênea (para aquelas não alteradas) ou heterogênea (para aquelas alteradas), com a finalidade de facilitar a comparação entre os grupos. A análise comparativa das imagens ultrassonográficas nos períodos pré e pós-RIT de todos os pacientes avaliados mostrou que 31,3% do total de pacientes que apresentaram ecotextura homogênea das glândulas salivares parótidas pré-RIT evoluíram com heterogeneidade a partir de 12 meses pós-tratamento com associação estatística ($p < 0,001$).

Os estudos prévios que avaliaram características ultrassonográficas como ecotextura de glândulas salivares de pacientes com diagnóstico de CDT submetidos à RIT apresentam resultados controversos. Lee et al., com objetivo de analisar a associação entre persistência de

sintomas relacionados à RIT e disfunção em glândulas salivares por meio de características ultrassonográficas pós-tratamento, avaliaram 164 pacientes submetidos à RIT com atividades entre 1,1GBq (30 mCi) e 7,4 GBq (200 mCi) e observaram alterações na ecotextura das glândulas salivares em 24.4% dos pacientes, com maior envolvimento de glândulas parótidas, resultados próximos ao encontrado no presente estudo, embora a atividade máxima de RIT administrada tenha sido diferente (21). Brozzi et al., observaram que 26,2% do total de 43 pacientes tratados com RIT com atividade entre 1,1 GBq (29.8 mCi) e 44,4 GBq (1200 mCi) apresentaram glândulas salivares homogêneas e concluíram que pacientes submetidos ao tratamento ablativo desenvolveram glândulas salivares, principalmente parótidas, menos homogêneas comparados aos pacientes que não receberam tratamento (19).

Kim, em 2015 analisou características ultrassonográficas de glândulas salivares do total de 202 pacientes com CDT submetidos à RIT com atividade entre 1,1 GBq (29,8 mCi) e 6,7 GBq (181,1 mCi) e encontrou mudanças na ecotextura de glândulas salivares em 46,5% dos pacientes, com maior acometimento de glândulas salivares parótidas (24). Resultados semelhantes foram encontrados por Soo et al., que avaliaram características ultrassonográficas de glândulas salivares do total de 256 pacientes submetidos à RIT com atividade entre 1,1 GBq (29,8 mCi) e 6,7 GBq (181,1 mCi) e observaram alterações ultrassonográficas, incluindo ecotextura de glândulas salivares parótidas em 43,4% dos pacientes (32).

Os diferentes resultados demonstrados nos estudos supracitados podem ser justificados tanto pelos diferentes tamanhos das amostras avaliadas, como pela diferença de intervalos de RIT administrada. Além disso, três desses estudos eram provenientes da Coreia do Sul cujos pacientes avaliados poderiam apresentar perfis semelhantes, e somente um estudo da Itália. Não foi possível encontrar na literatura outros estudos que apresentassem mesmo delineamento em perfis populacionais diferentes.

Ainda, na tentativa de melhor entender o efeito crônico da RIT nas glândulas salivares parótidas, no presente estudo foi realizada análise comparativa das características ultrassonográficas nos períodos pré e pós-RIT em subgrupos de pacientes de acordo com a atividade de ^{131}I administrada. Os resultados mostraram que 37,5% (n=21) dos pacientes do grupo que recebeu atividades entre 5,6 GBq (150 mCi) a menor que 9,3 GBq (250 mCi) com ecotextura homogênea pré-RIT evoluíram para ecotextura heterogênea pós-tratamento, com associação estatística ($p < 0,001$). Nos demais subgrupos foram encontradas mudanças na ecotextura das glândulas parótidas pós-RIT, porém sem associação estatística, o que pode ser explicado pelo menor número de pacientes incluídos nesses subgrupos (n=10 para ambos). No

entanto, devido à característica retrospectiva do estudo, não foi possível aumentar o número de pacientes para esses subgrupos.

Na literatura é possível encontrar estudos que mostram a atividade de ^{131}I administrada como um fator importante na disfunção das glândulas salivares no período pós-RIT (21,24,31). Alexander et al. desenvolveram um dos primeiros trabalhos registrados na literatura sobre sialadenite crônica pós-RIT. Avaliaram um total de 203 pacientes com CDT submetidos à atividade entre 3,7GBq (100 mCi) e 7,4 GBq (200 mCi) de ^{131}I , e mostraram incidência de sialadenite crônica em 42,9% dos pacientes avaliados com relação positiva de atividade-dependência ($p = 0,009$) e linearmente associada às atividades cumulativas ($p = 0,004$). No entanto, diferente do presente estudo, o diagnóstico de sialadenite crônica não foi realizado com auxílio de imagens ultrassonográficas (33). Lee et al., também encontraram diferenças estatísticas na disfunção de glândulas salivares entre diferentes atividades de RIT e de maneira atividade-dependente, porém em seu estudo os pacientes receberam atividades entre 1,1 e 7,4 GBq (30 a 200 mCi), diferentemente do presente trabalho em que os pacientes avaliados receberam atividades com intervalo entre 3,5 e 14,3 GBq (95,8 e ≥ 361 mCi) (21). Kim, encontrou mudanças ultrassonográficas de glândulas salivares pós-RIT correlacionada à atividade de ^{131}I administrada, e ao avaliar atividades com intervalos entre 1,1 e 7,4 GBq (30 e 200mCi) observou que dos pacientes que receberam atividade de 1,1 GBq (30 mCi) nenhum apresentou mudanças pós-RIT e estas começaram a serem observadas com atividades a partir de 3,7 GBq (100 mCi) (24).

Adicionalmente, fatores de risco como idade, sexo, HAS, DM, DLP, segunda neoplasia, doenças não oncológicas, histórico de tabagismo e histórico de etilismo foram comparados com as características ultrassonográficas das glândulas salivares parótidas nos períodos pré e pós-RIT na tentativa de avaliar possíveis associações com sialadenite crônica.

Com a finalidade de facilitar a análise, a faixa etária dos pacientes foi categorizada em pacientes com idade igual ou inferior a 45 anos (≤ 45 anos) e pacientes com idade superior a 45 anos (> 45 anos). Esse ponto de corte utilizado foi baseado na diretriz da AJCC/UICC 7ª edição vigente no período em que os pacientes foram estadiados na consulta médica, a qual considerava a idade de 45 anos um fator interferente para o estadiamento do CDT e definição de tratamento (1).

No presente estudo, os resultados da comparação entre faixa etária e sexo com a ecotextura das glândulas salivares parótidas pós-RIT não apresentaram associação estatística, no entanto, foi possível observar uma maior proporção de heterogeneidade nos exames

ultrassonográficos no período pós-RIT para o grupo de pacientes com idade superior a 45 anos ($n=17$, 29,3%, $p = 0,749$) e do sexo feminino ($n=20$, 32,3%, $p = 0,649$) quando comparados com os exames com ecotextura homogênea no período pré-tratamento. Quando analisados por sexo, a maior proporção de pacientes com alterações na ecotextura das glândulas salivares parótidas para o sexo feminino pode ser explicada pelo fato de 74,7% ($n=62$) dos pacientes que compõem a amostra total pertencerem a esse grupo.

Na literatura é descrita uma maior incidência de Câncer de Tireoide (CT) em mulheres comparado aos homens, e segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil entre anos de 2018 e 2019 estimou-se um aumento de aproximadamente 8,040 novos casos de CD em mulheres com uma proporção de 7,57 casos para cada 100 mil habitantes (2). Além disso, estudos relatam que a crescente incidência de CDT nos últimos anos ocorreu sem alteração da taxa de mortalidade dos pacientes, principalmente devido ao fato do aumento de diagnósticos precoce e de tumores em estágios iniciais, o que levou à necessidade de atualizações para o estadiamento da doença (34). Em outubro de 2016 a AJCC publicou a 8ª edição do sistema de estadiamento para CDT como substituição à 7ª edição vigente desde 2009 e entre as principais mudanças incluíram o aumento do limite da idade de 45 para 55 anos, considerando que pacientes em idade jovem tendem a apresentar melhores prognósticos (8).

A associação entre idade e sialadenite pós-RIT já foi analisada em estudos prévios. Lee et al. não encontraram associação entre idade e sialadenite nos pacientes avaliados (21). Almeida et al. inferiram o fator idade como preditor para sialadenite secundária à RIT, e reforçaram o impacto da idade nas funções das glândulas salivares ao demonstrar que pacientes com idade superior a 45 anos apresentaram menor fluxo salivar e consequentemente maiores efeitos colaterais pós-RIT, principalmente em glândulas parótidas. Os autores ainda encontraram maior incidência dos efeitos colaterais nas glândulas salivares em homens comparados com as mulheres, e não observaram associação entre a atividade de 131I administrada e alterações na funcionalidade, no entanto, os danos às glândulas salivares foram avaliados por exame de sialometria e não por ultrassonografia (18). Hollingsworth et al. observaram que do total de 143 pacientes tratados com RIT, 25,9% ($n=37$) desenvolveram sialadenite pós-RIT, e semelhante ao presente estudo, não observaram associação entre sexo e idade com o desenvolvimento de sialadenite pós-tratamento, embora tenham observado maior número de pacientes para o sexo feminino (26). An et al., em 2013 avaliaram sialadenite crônica em 118 pacientes com CDT submetidos à RIT e não encontraram associações entre

idade, sexo e atividade de ^{131}I , mas observaram sialoadenite sintomática em longo prazo em aproximadamente 10% dos pacientes, sugerindo essas alterações em decorrência das alterações fibróticas progressivas induzidas pela RIT (35).

No presente estudo, fatores como tabagismo e etilismo não apresentaram associação com o desenvolvimento de sialadenite crônica pós-RIT ($p > 0,05$) e não foi possível encontrar na literatura estudos que avaliaram a associação entre ambos os fatores e diagnóstico de sialadenite crônica pós-RIT com auxílio de exames de US e/ou PCI.

A influência de fatores de risco modificáveis como tabagismo e alcoolismo no desenvolvimento de tumores de cabeça e pescoço é bem estabelecida na literatura, mas quando comparados esses fatores com o desenvolvimento de CDT, estudos pontuam uma mudança na configuração dessa associação (36). Stansifer et al. ao avaliarem 467 pacientes com diagnóstico de CDT, sendo 86,5% ($n=404$) papilíferos e 10,1% ($n=47$) foliculares, não encontraram relação positiva entre pacientes com histórico de tabagismo ou de exposição passiva ao tabaco, pacientes em tabagismo ativo e pacientes em consumo de álcool com desenvolvimento de CDT ($p > 0,05$). No entanto, observaram maior risco para CDT em pacientes do sexo feminino comparado ao sexo masculino com associação estatística ($p = 0,04$) (36). Meinhold et al., em estudo prospectivo com 490.159 participantes analisaram a associação entre consumo de álcool e CDT, e durante 7,5 anos de acompanhamento observaram que mais de 11% da população avaliada relatou consumir duas ou mais bebidas alcoólicas por dia, e desses apenas 200 mulheres e 170 homens foram diagnosticados com CDT. Além disso, associaram risco reduzido principalmente em homens quando comparados às mulheres (37).

Ainda, na tentativa de encontrar ferramentas para auxiliar no diagnóstico da sialadenite crônica pós-RIT, e partindo da hipótese que os níveis de captação de ^{131}I apresentados na PCI pós-RIT pudessem estar associados ao diagnóstico de sialadenite crônica, foram comparados os níveis de captação de ^{131}I por meio estudo específico da PCI pós-RIT entre as áreas salivar e cervical e os resultados obtidos não apresentaram correlação estatística ($p = 0,69$).

Quando a PCI foi analisada separadamente de acordo com a região de interesse, foi possível observar que embora 38,2% ($n=13$) dos pacientes com níveis de captação moderado na PCI salivar (Tabela 12) e 32,3% ($n=10$) dos pacientes com níveis de captação moderado na PCI cervical (Tabela 13) tenham apresentado mudanças na ecotextura das glândulas salivares parótidas pós-RIT (homogêneo/heterogêneo), as análises comparativas entre as características

ultrassonográficas apresentadas nos períodos pré e pós-tratamento e níveis de captação de ^{131}I de acordo com as regiões de interesse na PCI não apresentaram associação estatística ($p = 0,24$ na PCI salivar; $p = 0,71$ na PCI cervical), e não permitem afirmar acerca do emprego da PCI pós-dose como preditor de alterações na ecotextura das glândulas salivares parótidas nos exames de US. Devido à característica retrospectiva do estudo, não foi possível avaliar níveis de captação por exame de PCI pré-dose de RIT e sua possível correlação com alterações tardias na ecotextura das glândulas salivares por exames ultrassonográficos.

Na literatura, Jo et al. realizaram um estudo retrospectivo com 90 pacientes submetidos à RIT com atividade entre 3,7 GBq (100 mCi) e 9,3 GBq (251,4 mCi) com objetivo de sugerir o estudo específico da PCI como preditor de disfunções nas glândulas salivares pós-RIT, e encontraram associações estatísticas ($p < 0,05$) (27). Rosário et al. ao avaliarem exames de PCI pós-dose de 83 pacientes com CDT submetidos à RIT com atividade entre 3,7 GBq (100 mCi) e 7,4 GBq (200 mCi) também encontraram resultados de captação de ^{131}I associado ao comprometimento em glândulas salivares de forma significativa ($p < 0,05$), contudo em ambos os estudos não foram comparadas características ultrassonográficas com os resultados obtidos na PCI pós-RIT (23).

Como descrito em estudos anteriores, na PCI pós-RIT é esperada atividade fisiológica de ^{131}I principalmente em glândulas salivares, devido às características histológicas e proximidade dessas glândulas com a região da glândula tireoide (22). No presente estudo, os níveis de captação de ^{131}I na PCI pós-dose tanto salivar como cervical não apresentaram associação com as mudanças na ecotextura das glândulas salivares parótidas compatíveis com sialadenite crônica, e não foram encontrados na literatura estudos prévios sobre a relação entre estudo específico de PCI pós-dose e mudanças na ecotextura das glândulas salivares por exame de US como ferramenta para diagnóstico desse efeito adverso pós-tratamento.

O presente estudo apresenta algumas limitações: embora mencionado na literatura que a extensão dos efeitos colaterais pós-RIT possa mudar de acordo com o tempo de acompanhamento, somente foi possível avaliar os pacientes uma vez a partir de 12 meses pós-RIT devido a característica retrospectiva do estudo e indisponibilidade de mais exames ultrassonográficos em prontuário eletrônico. Além disso, foram utilizadas imagens de US cervicais realizadas como rotina da instituição, sem objetivo prévio de avaliação das glândulas salivares para auxiliar no diagnóstico de sialadenite crônica, o que pode ser considerado fator de viés para obtenção das imagens. Devido ao delineamento retrospectivo e ao fato de os pacientes não retornarem à instituição após o tratamento ablativo, não foi possível coletar

sintomatologia como fator comparativo com as alterações na ecotextura das glândulas salivares pós-RIT. E por último, a análise da captação de ^{131}I no estudo específico da PCI foi realizada de forma subjetiva e qualitativa.

Sendo assim, novos estudos prospectivos são recomendáveis para aprofundar o entendimento do papel da US das glândulas salivares na sialadenite crônica a fim de viabilizar métodos de prevenção ou atenuação do dano.

6 CONCLUSÃO

A avaliação da ecotextura das glândulas salivares parótidas por meio de imagens ultrassonográficas pré e pós-RIT permitiu observar mudanças com características heterogêneas em 31,3% do total de pacientes avaliados pós-tratamento, sugerindo danos nas glândulas salivares parótidas e diagnóstico de sialadenite crônica. Além disso, observou-se associação estatística, com aumento de heterogeneidade nas glândulas salivares parótidas para os pacientes que receberam atividades de ^{131}I entre 5,6 GBq (150 mCi) e menor que 9,3 GBq (250 mCi).

Não foram observadas associações entre sialadenite crônica com sexo, idade e fatores de risco, assim como não foi encontrada correlação entre níveis de captação de ^{131}I no estudo específico da PCI pós-tratamento nas áreas salivar e cervical. Além disso, não foi encontrada associação estatística entre os níveis de captação na PCI (salivar e cervical) e as respectivas características ultrassonográficas. Esses resultados permitem inferir que fatores de risco e a captação de ^{131}I na PCI pós-RIT não apresentaram associação com o diagnóstico de sialadenite.

Os resultados obtidos sugerem o exame de US como uma possível ferramenta para avaliar a sialadenite crônica pós-RIT, permitindo selecionar pacientes que necessitam de atenção pós-terapia, a fim reduzir a extensão dos danos causados nas glândulas salivares no manejo do CDT. Adicionalmente, a utilização de exames realizados de rotina como a US cervical com inclusão de glândulas salivares não implicaria no aumento de custos.

Os resultados obtidos no presente estudo foram publicados na revista *Journal of Ultrasound in Medicine* em 20 de abril de 2020 (ANEXO D), e a íntegra do artigo está anexada ao final da dissertação.

7 REFERÊNCIAS

1. Petrarolha SMP, Dedivitis RA, Guimarães AV, de Matos LL, Monteiro RC. Radioiodoterapia em carcinoma papilífero sistemática e em pacientes selecionados. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. dezembro de 2014;43(4):163–6.
2. INSTITUTO NACIONAL DO CANCÊR JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA. Neoplasia maligna da glândula tireoide [Internet]. [citado 12 de setembro de 2018]. Disponível em: www1.inca.gov.br/estimativa/2018/mapa-glandula-tireoide.asp
3. Abreu BAL, Abreu JB, Carvalho BM, Lopes FS. Condutas atuais no manuseio do carcinoma diferenciado da tireoide. *Rev Bras Clin Med São Paulo*. 2011;9(5):365–8.
4. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. junho de 2013;57(4):240–64.
5. Santhanam P, Ladenson PW. Surveillance for differentiated thyroid cancer recurrence. *Endocrinol Metab Clin North Am*. março de 2019;48(1):239–52.
6. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *CA Cancer J Clin*. outubro de 1990;40(5):299–317.
7. Tuttle RM. Radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer. UpToDate [Internet]. 2011; Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-themanagement-of-differentiated-thyroidcancer?source=search_result&search=thyroid+cancer&selectedTitle=1~150
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. janeiro de 2016;26(1):1–133.
9. Jin P, Feng H, Ouyang W, Wu J, Chen P, Wang J, et al. Radiation dose rates of differentiated thyroid cancer patients after ¹³¹I therapy. *Radiat Environ Biophys*. maio de 2018;57(2):169–77.
10. Vieira ACF, Lopes FF. Efeitos da radioiodoterapia nas glândulas salivares. *Rev Odontol Univ Cid São Paulo Online*. 2011;23(3):216–22.
11. Pluijmen MJHM, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AMP, Diamant M, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. abril de 2003;58(4):428–35.
12. Sapienza MT, Endo IS, Campos Neto GC, Tavares MGM, Marone MMS. Tratamento do carcinoma diferenciado da tireóide com iodo-131: intervenções para aumentar a dose

absorvida de radiação. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* junho de 2005;49(3):341–9.

13. Cheng SCH, Wu VWC, Kwong DLW, Ying MTC. Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *Br J Radiol.* maio de 2011;84(1001):393–402.

14. Chason HM, Downs BW. Anatomy, head and neck, parotid gland. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [citado 5 de outubro de 2018]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534225/>

15. Kessler AT, Bhatt AA. Review of the Major and minor salivary glands, Part 1: Anatomy, infectious, and inflammatory Processes. *J Clin Imaging Sci.* 15 de novembro de 2018;8:47.

16. Grewal JS, Bordoni B, Ryan J. Anatomy, Head and neck, sublingual gland. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [citado 5 de outubro de 2018]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535426/>

17. Lima L. Análise do efeito da iodoterapia na função salivar em pacientes portadores de câncer da tireoide [Internet] [TCC (graduação)]. [Florianópolis,SC]: Universidade Federal de Santa Catarina; 2014 [citado 15 de janeiro de 2018]. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/123765>

18. Almeida JP, Sanabria ÁE, Lima ENP, Kowalski LP. Late side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer. *Head Neck.* maio de 2011;33(5):686–90.

19. Brozzi F, Rago T, Bencivelli W, Bianchi F, Santini P, Vitti P, et al. Salivary glands ultrasound examination after radioiodine-131 treatment for differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* março de 2013;36(3):153–6.

20. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* março de 2003;13(3):265–71.

21. Lee HN, An JY, Lee KM, Kim EJ, Choi WS, Kim DY. Salivary gland dysfunction after radioactive iodine (I-131) therapy in patients following total thyroidectomy: emphasis on radioactive iodine therapy dose. *Clin Imaging.* maio de 2015;39(3):396–400.

22. Pinto WDJ, Áreas MA, Marialva JE de, Cardoso SMG. Topologia do simportador tireoideano sódio/iodeto. *Rev Ciênc Médicas.* 1º de outubro de 2012;19(1/6):53.

23. Rosário PWS, Maia FFR, Barroso Á, Padrão EL, Rezende L, Purisch S. Sialoadenite após terapia ablativa com altas doses de radioiodo no tratamento do carcinoma diferenciado de tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* abril de 2004;48(2):310–4.

24. Kim DW. Ultrasonographic features of the major salivary glands after radioactive iodine ablation in patients with papillary thyroid carcinoma. *Ultrasound Med Biol.* outubro de 2015;41(10):2640–5.

25. López Alvarenga R, Martins P da CA, Seabra R da C, Carneiro MA, Souza LN de. Sialoadenite supurativa aguda em glândula submandibular. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* setembro de 2009;9(3):29–34.

26. Hollingsworth, B., Senter, L., Zhang, X., Brock, G. N., Jarjour, W., Nagy, R, et al. Risk Factors of ¹³¹I-Induced Salivary Gland Damage in Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2016;101(11):4085-4093.
27. Jo KS, An Y-S, Lee SJ, Soh E-Y, Lee J, Chung Y-S, et al. Significance of salivary gland radioiodine retention on post-ablation ¹³¹I scintigraphy as a predictor of salivary gland dysfunction in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging.* setembro de 2014;48(3):203–11.
28. Höfling DB, Cerri GG, Juliano AG, Marui S, Chammas MC. Importância da ecogenicidade da tireóide no diagnóstico da tireoidite crônica auto-imune. *Radiol Bras.* dezembro de 2008;41(6):409–17.
29. Pozza D, Soares L, de Oliveira MG. Exames complementares por imagens no diagnóstico e no planejamento cirúrgico de patologias em glândulas salivares. *Rev bras patol oral.* setembro de 2005;4(3):156–61.
30. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. *AJCC cancer staging manual* (7th ed). 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
31. Nabaa B, Takahashi K, Sasaki T, Okizaki A, Aburano T. 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. *Am J Neuroradiol.* novembro de 2012;33(10):1964–70.
32. Soo Roh S, Wook Kim D, Jin Baek H. Association of xerostomia and ultrasonographic features of the major salivary glands after radioactive iodine ablation for papillary thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol.* novembro de 2016;207(5):1077–81.
33. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* setembro de 1998;39(9):1551–4.
34. Casella C, Ministrini S, Galani A, Mastriale F, Cappelli C, Portolani N. The New TNM Staging System for thyroid cancer and the risk of disease downstaging. *Front Endocrinol [Internet].* 18 de setembro de 2018 [citado 5 de outubro de 2018];9. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00541/full>
35. An, Y., Yoon, J., Lee, S.J. Song, H., Yoon, S., Jo, K. Symptomatic late-onset sialadenitis after radioiodine therapy in thyroid cancer. *Annals of Nuclear Medicina.* fevereiro de 2013;27:386-391.
36. Stansifer KJ, Guynan JF, Wachal BM, Smith RB. Modifiable risk factors and thyroid Cancer. *Otolaryngol Neck Surg.* março de 2015;152(3):432–7.
37. Meinhold CL, Park Y, Stolzenberg-Solomon RZ, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Berrington de Gonzalez A. Alcohol intake and risk of thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer.* novembro de 2009;101(9):1630–4.

8 ANEXOS

8.1 ANEXO A – Orientações de dieta para RIT do ICESP

GRUPO DE ALIMENTOS	NÃO PERMITIDOS	PERMITIDOS
Sal	Sal iodado (normal) Salgadinhos Batata frita industrializada	Sal não iodado
Peixes	Peixes de água salgada Frutos do mar Camarão Ostras	Peixe de água doce (ex: truta, pintado, tilápia).
Aves	Frango ou peru frescos injetados com caldo ou aditivos	Frango fresco ou congelado
Carnes	Carne defumada Carne de sol Caldo de carne Presunto Embutidos Bacon Salsicha Linguiça	Carnes vermelhas frescas ou congeladas
Laticínios	Leite Sorvete Queijo Requeijão Iogurte Manteiga Creme de leite Leite condensado	Leite em pó desnatado Margarina sem sal
Ovos	Gema de ovo	Clara de ovo
Pães Massas Cereais Grãos	Pães e bolachas industrializados Pizza Cereais em caixas (Sucrilhos, Cornflakes) Nozes Castanhas Amendoim Macarrão com ovo	Pão (caseiro) Bolacha (caseira) Torrada (caseira) Fermento Macarrão sem ovo (sêmola) Arroz Aveia Milho (espiga) Trigo
GRUPO DE ALIMENTOS	NÃO PERMITIDOS	PERMITIDOS
Frutas	Frutas enlatadas ou em calda Frutas secas Coco	Frutas frescas Sucos de frutas frescas
Leguminosas	Soja e derivados (molho shoyu, tofu, leite de soja, carne de soja (PVT), etc.)	Feijão Ervilha (fresca) Lentilha
Vegetais	Enlatados (azeitonas, pickles, milho verde, ervilha, seleta, conservas, cogumelo, palmito). Molho de tomate industrializado Agrião Repolho Aipo (Salsão)	Alface Batata sem casca Beterraba Brócolis Cebola Cenoura

	Couve Chucrute	Espinafre Escarola Pepino Tomate
Gorduras Óleos	Óleo de coco Óleo de dendê Óleo de amendoim Óleo de soja Gorduras hidrogenadas	Óleo de milho Óleo de canola Óleo de girassol Azeite de oliva
Bebidas	Chá industrializado Chás de frutas e flores Café solúvel Refrigerantes Sucos industrializados	Chá de ervas frescas e sachês Café de filtro Sucos naturais de frutas Polpa de fruta congelada Água de coco natural
Doces	Doces com gema de ovo Chocolate Sorvetes com leite Chantilly Milkshake Cremes para sobremesas Barras de cereal Gelatina colorida Geléia industrializada	Açúcar Adoçante Mel Geléia (caseira) Sorvete de fruta (caseiro) Gelatina sem sabor incolor Goiabada
Temperos e Molhos	Temperos prontos (ex: Sazon®, Knorr®). Catchup Mostarda Molho inglês Maionese Molhos prontos para salada	Ervas em geral (ex: orégano, alecrim, salsa). Alho e cebola Sal não iodado Vinagre Limão

8.2 ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do ICESP

São Paulo, 31 de Março de 2017

Registro: NP 1113/17

Ref. Solicitação de execução de estudo: **"Avaliação das glândulas salivares por exame de ultrassonografia cervical em pacientes antes e após radioiodoterapia no câncer bem diferenciado da tireoide"**.

Pesquisador Responsável: Dr. George Barberio Coura Filho
Pesquisador Executante: Dra. Grazielle Aparecida Simoes

CONSIDERAÇÕES

Estudo clínico retrospectivo observacional que visa analisar a ecogenicidade e ecotextura das glândulas salivares através de exame de ultrassonografia antes e após a administração de ^{131}I em função da atividade administrada.

Serão avaliados prontuários radiológicos de pacientes com câncer bem diferenciado da tireoide (variantes papilífero ou folicular) que foram submetidos ao procedimento cirúrgico de tireoidectomia total e radioiodoterapia. Serão incluídos pacientes com idade superior a 18 anos, atendidos no serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), que realizaram ultrassonografia cervical antes e após a radioiodoterapia e que tenham incluído por meio do mesmo exame de ultrassonografia cervical a avaliação das glândulas salivares parótidas, e tendo sido submetidos ao tratamento de radioiodoterapia com isótopo ^{131}I com atividades entre 100 a 300 mCi em regime de internação.

RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

Antes do início das atividades relacionadas ao estudo:

- Apresentar a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP para execução no ICESP conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde;
- Enviar relatório final do estudo. Projetos sem informações por mais de 1 ano serão cancelados automaticamente e impedirá a submissão de novos projetos pelos investigadores;
- Enviar resultados do projeto (publicações, defesa de tese, apresentação em congressos e outros);

Informamos que sua solicitação foi DEFERIDA

Atenciosamente,

Prof. Dr. Paulo M. Hoff
Diretor Geral

Versão 1.2 11 de julho de 2016

Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP - 01246-000 - Tel.: 11 3893.2000 - www.icesp.org.br

8.3 ANEXO C – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HC- FMUSP e Cadastro na Plataforma Brasil

USP - FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP
--	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação das glândulas salivares por exame de ultrassonografia cervical em pacientes antes e após radioiodoterapia no câncer bem diferenciado da tireoide

Pesquisador: George Coura Filho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 72410017.2.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.687.452

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda ao estudo, anteriormente aprovado neste CEP, para avaliação ultrassonográfica de glândulas salivares em casos de pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide submetidos a tireoidectomia total ou subtotal, e subsequentemente tratados com técnica de radioiodoterapia com Iodo-131, avaliados no Instituto de Radiologia do HCFMUSP e no ICESP. O projeto tem a finalidade acadêmica de mestrado realizado no Departamento de Radiologia e Oncologia.

O projeto visa avaliar a alteração de ecogenicidade e ecotextura das glândulas salivares em seus comprometimentos agudos ou crônicos. O projeto tem cunho retrospectivo de levantamento de prontuários. Nesta emenda faz-se quatro alterações ao projeto original, a saber no objetivo geral, pela inclusão de dois objetivos específicos, pela inclusão ou retificação de critério de inclusão, e alteração dos intervalos de atividade de iodo radioativo avaliados considerados. Este último item fez-se necessário devido à alteração de protocolo de atendimento do ICESP, a partir de 2015 após atualizações nos guidelines ocorreram mudanças na indicação da atividade de 131I administrado para o paciente em tratamento de radioiodoterapia, reduzindo drasticamente o número de pacientes que indicação de atividade igual ou superior a 300 mCi de 131I e aumento de pacientes com indicação com prescrição de atividades menores que 100 mCi, entre 150 mCi e 250 mCi e maiores que 250 mCi. Nesse sentido, pretendemos mudar os intervalos de atividades de 131I

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21ª andar sala 36	
Bairro: PACAEMBU	CEP: 01.246-903
UF: SP	Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)3893-4401	E-mail: cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 3.887.452

avaliados para ocorrência de efeitos colaterais nas glândulas salivares e mais condizente com a realidade atual."

Não houve alterações quanto aos aspectos éticos da pesquisa desenvolvida, pois além de ser retrospectivo, os resultados de exames de imagens consideradas são não-invasivas e não-ionizantes.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo inicial "Avaliar e sumariar a alteração de ecogenicidade e ecotextura das glândulas salivares em seus comprometimentos agudos ou crônicos em função do nível de atividade dos Iodo-131. " sofre alterações por meio desta ementa retificando o objetivo geral e incluindo objetivos específicos:

Objetivo geral: "Avaliar a ecotextura das glândulas salivares parótidas através de exame de ultrassonografia cervical nos períodos pré e pós- tratamento de radioiodoterapia com isótopo 131I e sua relação com o diagnóstico de sialodente crônica"

Objetivos específicos inclusos, tendo-se observado durante o desenvolvimento a necessidade de, antecedendo a análise das glândulas salivares parótidas pré e pós-tratamento de radioiodoterapia por atividade de radioisótopo administrada, (a) avaliar as glândulas parótidas de todos os pacientes como um grupo único como fator precedente ao dano secundário em decorrência da dose de iodo radioativo. (b) avaliar o desenvolvimento de efeitos colaterais pós-radioiodoterapia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por se tratar de um estudo retrospectivo, não há riscos adicionais devido ao projeto em si. Os benefícios eventuais do estudos podem resultar em melhor conhecimento das consequências da tireoidoterapia sobre as glândulas salivares

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide Apresentação do Projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores solicitaram dispensa da apresentação de TCLE por se tratar de estudo de levantamento retrospectivo. A ementa não altera este status quo.

Recomendações:

Valem as mesmas recomendações feitas no parecer inicial.

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

**USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP**

Continuação do Parecer: 3.687.452

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomenda-se pela aprovação da ementa apresentada, pois não se observa óbice ético.

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_145958_5_E1.pdf	25/10/2019 13:43:49		Aceito
Outros	Justificativa_emenda.pdf	25/10/2019 13:43:10	George Coura Filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_v_2_0_limpo.doc	25/10/2019 13:42:53	George Coura Filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_v_2_0_alteracoes_destacadas.doc	25/10/2019 13:42:47	George Coura Filho	Aceito
Brochura Pesquisa	1.pdf	02/08/2017 09:20:33	George Coura Filho	Aceito
Brochura Pesquisa	6.pdf	10/07/2017 16:28:27	George Coura Filho	Aceito
Brochura Pesquisa	5.pdf	10/07/2017 16:28:18	George Coura Filho	Aceito
Brochura Pesquisa	4.pdf	10/07/2017 16:26:56	George Coura Filho	Aceito
Brochura Pesquisa	3.pdf	10/07/2017 16:26:48	George Coura Filho	Aceito
Brochura Pesquisa	2.pdf	10/07/2017 16:26:39	George Coura Filho	Aceito
Outros	documentaicesp.pdf	10/07/2017 16:22:22	George Coura Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaTCLE.pdf	10/07/2017 16:21:34	George Coura Filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	10/07/2017 16:20:23	George Coura Filho	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	10/07/2017 16:19:21	George Coura Filho	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
 Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

8.3 ANEXO D – Publicação dos dados obtidos

> J Ultrasound Med. 2020 Apr 20. doi: 10.1002/jum.15289. Online ahead of print.

Evaluation of Parotid Salivary Gland Echo Texture by Ultrasound Examinations and Correlation With Whole-Body Scintigraphy After Radioiodine Therapy in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma

Graziele Aparecida Simões Lima ¹, Rossana Verónica Mendoza López ², Ricardo Miguel Costa de Freitas ³, Jose Willegaignon ⁴, Marcelo Tatit Sapienza ⁵, Maria Christina Chammas ⁶, George Barberio Coura-Filho ⁴

Affiliations + expand

PMID: 32309884 DOI: 10.1002/jum.15289

Abstract

Objectives: This study aimed to evaluate the echo texture of the parotid salivary glands before and after radioiodine therapy (RIT) using ultrasound (US) images in patients with differentiated thyroid cancer and to evaluate the correlations between post-RIT whole-body scintigraphy (WBS) images and US image patterns in salivary and cervical areas.

Methods: A retrospective study was performed with data on demographic and clinical information, US examinations, and WBS images collected through medical recordings.

Results: Comparing the US features before and after RIT, significant echo texture heterogeneity was found in 31.3% of all patients evaluated. When evaluated according to the level of iodine 131 (I-131) radioactivity (<5.6, 5.6- <9.3, and ≥9.3 GBq), echo texture heterogeneity was significantly associated with the 5.6-GBq I-131 radioactivity group ($P < .001$). No association was found for any level of I-131 post-RIT WBS uptake intensity and changes in US feature patterns.

Conclusions: Ultrasound may be a useful tool for evaluating chronic sialadenitis after RIT, and the I-131 uptake intensity using a routine post-RIT WBS is not associated with US echo texture changes.