



# XXXI Congresso de Iniciação Científica Unicamp 2023



## RELAÇÃO ENTRE SAÚDE BUCAL, XEROSTOMIA E RADIOIODOTERAPIA NO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE.

Palavras chave: CÂNCER DE TIREOIDE, GLÂNDULA SALIVAR, RADIOIODOTERAPIA.

Autores:

Jorge Ramires Terrazas: FM-PUC-Campinas

Profa. Dra Denise Engelbrecht Zantut Wittmann:FCM-UNICAMP

### INTRODUÇÃO

O carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) é uma das neoplasias malignas mais frequentes, sobretudo nas mulheres por volta de 50 anos de idade. A incidência de CDT aumentou em todo o mundo nas últimas décadas, sendo 2,5 a três vezes mais frequente em mulheres do que em homens. (Houten & Netea-Maier, 2023). O tratamento de escolha é a tireoidectomia total ou parcial, seguida por radioiodoterapia, procedimento que destrói o remanescente tireoidiano residual, presumivelmente benigno, que porventura permaneça após a cirurgia, assim como, eventuais metástases captantes de iodo (Araque & Gubbi, 2020).

O tratamento com radioiodo é uma modalidade terapêutica indicada para a ablação de resíduos tireoidianos pós-cirúrgicos, destruição de focos microscópicos de células neoplásicas e tratamento de metástases, especialmente em tumores diferenciados que apresentam captação do radioisótopo, como os carcinomas papilíferos e foliculares. A ablação com iodo radioativo confere benefícios com a redução das taxas de metástases em pacientes com câncer de tireoide diferenciado. A radioiodoterapia apresenta um baixo índice de complicações, tais como variações na fala, edema da laringe e alterações nas funções dos músculos da face. Ademais, os pacientes submetidos a essa terapia podem apresentar imediatamente após o procedimento edema, desconforto na região das glândulas salivares, queixas de alterações do paladar e gosto metálico na boca. A médio e longo prazo, efeitos colaterais comuns incluem sialodinite, xerostomia, hipogeusia, alteração da microbiota oral, piora na condição dentária e dificuldade para se alimentar, o que pode aumentar o risco cardiovascular e diminuir a qualidade de vida (Lin et al, 2022., James et al, 2021., Schlumberger & Leboulleux, 2021., Sunavala-Dossabhoy, 2018).

A captação de iodo é uma etapa essencial na síntese dos hormônios tireoidianos, sendo mediada pelo simportador de iodeto de sódio (NIS), uma proteína ligada à membrana basal presente nas células foliculares da tireoide. No entanto, devido à expressão da proteína NIS em outros tecidos, incluindo as glândulas salivares, a administração de I131 para terapia pode resultar em danos nessas estruturas. A captação de iodo radioativo ocorre em todas as glândulas salivares e cerca de 25% a dose administrada do iodo radioativo (I131) é eliminada na saliva e a radiação ionizante pode afetar principalmente a glândula parótida, que parece ser mais vulnerável do que as glândulas submandibulares e sublingual. Portanto, o dano à glândula parótida pode ser considerado como um dos efeitos mais comuns da radioiodoterapia nas glândulas salivares (Fullmer et al., 2021, Horvath et al., 2020;).

## **MÉTODOS**

### **Desenho do Estudo**

O estudo prospectivo realizado no ambulatório de Neoplasias de Tireoide da Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Incluídos os dados de anamnese dirigida aos pacientes portadores de câncer de tireoide consistindo de características demográficas dos pacientes, características anatomopatológicas do tumor, evolução da doença, além de avaliação subjetiva da hipossalivação e xerostomia, avaliação objetiva da saúde bucal de acordo com a dose e o tempo após a RIT. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição.

### **Coleta de dados**

Os dados dos pacientes e referentes ao tumor foram coletados do prontuário médico: relatório histopatológico do tumor, classificação TNM, dose de radioiodo ablativa de restos tireoidianos e dose total total em mCi; captação das glândulas salivares à pesquisa de corpo inteiro com  $I^{131}$  (PCI); dosagens no momento da avaliação do anticorpo anti-tireoglobulina, tireoglobulina, T4 livre, hormônio tireoestimulante (TSH). O tempo após RIT foi utilizado como parâmetro na avaliação dos dados de saúde bucal.

### **Análise Estatística**

As informações obtidas foram utilizadas para a construção de um banco de dados. Os dados foram comparados através de tabelas de contingência e teste de qui-quadrado ou exato de Fisher no caso de variáveis categóricas, e através de média, desvio-padrão, mediana e do teste T de Student. Para a análise dos dados foi utilizada análise estatística descritiva e inferencial com o Programa IBM SPSS Statistics 17.0 for Windows® (Statistical Package for Social Sciences) (SPSS Inc, Chicago, IL, USA, 2008), obtendo-se dados de frequência, média, desvio padrão, pontuação mínima e máxima. Por meio da estatística inferencial, através de testes não-paramétricos, foram realizadas análises para comparação de desempenho nos instrumentos entre ambos os grupos e estimativa da significância da diferença pelo teste de Mann-Whitney e para correlação entre os escores dos instrumentos, o teste de Correlação de Spearman.

### **Resultados e Discussão**

Foram incluídos no estudo 67 pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide. Quanto às características demográficas e epidemiológicas dos pacientes com câncer de tireoide após radioiodoterapia pudemos observar maior prevalência no sexo feminino (81,1%), média de idade ao diagnóstico de 43 anos, e 40.3% dos pacientes tinham antecedente de tireoidopatia na família. (tabela 1). A maioria dos pacientes apresentou carcinoma papilífero de tireoide forma clássica e de risco baixo ou intermediário de recidiva tumoral (Tabela 2). À avaliação da saúde bucal, em 60% dos pacientes foi muito boa ou boa, 84% com nenhuma placa dentária ou leve, 53% apresentavam gengiva normal. Queixa de hipossalivação frequente estava presente em 15% dos pacientes, de xerostomia frequente em 13% e dificuldade para se alimentar em 12%. A quantidade de saliva produzida em 5 minutos foi em média  $10.43 \pm 1.54$  ml, equivalendo ao fluxo salivar de 2,10 ml/minuto, sendo considerado normal (tabela 3). Ausência de queixa de xerostomia se associou a pacientes que receberam radiação externa na cervical, ao contrário dos pacientes que não receberam a radiação em que houve maior frequência de queixa de xerostomia, dado que vai contra o esperado. Queixa de xerostomia se associou a concentrações menores e dentro dos valores de referência em relação aos pacientes com a queixa, que apresentaram TSH levemente aumentado. Não houve associação entre captação das glândulas salivares

na PCI pós dose de 131I e queixa de xerostomia. (Tabela 4). Verificou-se que quanto maior o número de vezes que o paciente recebeu radioiodoterapia e quanto maior a dose de radioiodoterapia foi menor a quantidade de saliva produzida em 5 minutos. Não houve correlação entre quantidade de saliva produzida em 5 minutos com tempo após RIT até a avaliação odontológica, nem mesmo dos valores de T4L, TSH ou Tg obtidos no momento da avaliação (Tabela 5).

Tabela 1- Características demográficas dos pacientes com câncer de tireoide após radioiodoterapia

Variável		Frequência n (%)
Sexo	feminino	55 (82.1%)
	masculino	12 (17.9%)
Idade ao diagnóstico (anos)		42.89 ± 13.72
Antecedente familiar de tireopatia		27 (40.3%)
Antecedente de radioterapia externa cervical na infância		16 (23.88%)
Comorbidades	Nenhuma	35 (56.45%)
	Hipertensão	21 (33.87%)
	Diabetes	5 (8.06%)
	Doença auto-imune	1 (1.61%)

Tabela 2 - Características tumorais dos pacientes com câncer de tireoide

Variável		Frequência n (%)
Carcinoma papilífero da tireoide	Subtipo clássico	42 (62.69%)
	Subtipo folicular	18 (26.87%)
	Subtipos agressivos	5 (7.46%)
Carcinoma folicular da tireoide		2 (2.99%)
Tamanho do tumor (T)	até 1 cm	19 (30.65%)
	1 a 4 cm	13 (20.97%)
	≥ 4 cm	17 (27.42%)
	Extensão extra-tireoidiana grosseira em tumor de qualquer dimensão	13 (20.97%)
Metástases linfonodais (N)	N0	31 (49.21%)
	N1-N3	32 (50.79%)
Metástases à distância (M)		5 (8.2%)
Classificação inicial de risco de recidiva tumoral (ATA)	baixo	23(34.3%)
	Intermediário	32(47.7%)
	alto	12(17,9%)

Tabela 3- Avaliação da saúde bucal dos pacientes com câncer de tireoide após radioiodoterapia

AVALIAÇÃO DA SAÚDE BUCAL		Frequência n (%)
Condição de Higiene Bucal	Muito Boa	18 (26.8%)
	Boa	23 (34.3%)
	Regular	25 (22.5%)
	Ruim	9 (13.5%)
	Muito Ruim	2 (3%)
Índice de Placa	Nenhuma placa	21 (31,8%)
	Leve película aderida	35 (53,03%)
	Acúmulo moderado de resíduos	9 (13,6%)
	Acúmulo importante de resíduos	1 (1,5%)
Índice gengival	Gengiva normal	36 (53,7%)
	Inflamação leve	20 (29,8%)
	Inflamação importante	11 (16,4%)
Queixa de Hipossalivação	Nunca	35 (52.24%)
	Ocasionalmente	21 (31.34%)
	Frequentemente	10 (14.93%)
Queixa de Xerostomia	Nunca	30 (44.78%)
	Ocasionalmente	28 (41.79%)
	Frequentemente	9 (13.43%)
Queixa de Dificuldade para se alimentar	Nunca	35 (53.03%)
	Ocasionalmente	23 (34.85%)
	Frequentemente	8 (12.12%)
Quantidade de saliva total produzida em 5 minutos (ml)		10.43±1.54

Tabela 4 - Comparação entre pacientes com câncer de tireoide após radioiodoterapia de acordo com a presença ou não de queixa de hipossalivação e xerostomia.

VARIÁVEL		QUEIXA DE HIPOSSALIVAÇÃO		p valor	QUEIXA DE XEROSTOMIA		p-valor
		NÃO N= 35	Sim N= 32		NÃO N= 30	Sim N= 37	
Radiação externa cervical	sim	9 (60%)	7 (13,7%)	0.7127	11(36,7%)	5 (13,5%)	<b>0.027</b>
	não	26 (51%)	25 (49%)		19 (63,3%)	32(86,5%)	
Captação das glândulas salivares na PCI pós-dose	Não	17 (51,5%)	18 (56,3%)	0.7018	13 (44.8%)	22 (61.1%)	0.190
	Sim	16(48,5%)	14(43,8%)		16 (55.2%)	14 (38.9%)	

TSH na avaliação	6.0 ± 29.4	4.5 ± 17.0	0.2803	7.4 ± 31.7	3.6 ± 15.9	<b>0.0256</b>
------------------	------------	------------	--------	------------	------------	---------------

Tabela 5 - Correlação entre características do tratamento com iodo radioativo e quantidade total de saliva produzida em 5 minutos nos pacientes com câncer de tireoide.

Variáveis	Quantidade de saliva produzida em 5 minutos (ml)	
	Correlação de Spearman ( $\rho$ )	p-valor
Dose de RIT ablativa (mCi)	-0.01060	0.9332
Número de RITs (n)	-0.25480	<b>0.0405</b>
Tempo após a RIT (meses)	-0.11786	0.3459
Dose total de RIT (mCi)	-0.27125	<b>0.0288</b>
TSH na avaliação	0.07373	0.5532
T4 livre na avaliação	0.02233	0.8576
Tireoglobulina na avaliação	-0.03733	0.7642

#### Conclusão:

A avaliação da condição de higiene bucal, índice de placas e gengival não demonstrou comprometimento frequente da saúde bucal. Queixas de hipossalivação e de xerostomia frequentes estavam presentes em cerca de 15% dos pacientes. Particularmente, a queixa de xerostomia se associou a ausência de radiação externa cervical na infância e a níveis de TSH normais e mais baixos do que pacientes sem a queixa, fato que nos leva a pensar na fidedignidade dessa queixa. No entanto, a dose total radioiodo recebida pelos pacientes para o tratamento do câncer diferenciado de tireoide e o número de terapias administradas se correlacionou negativamente com a quantidade total de saliva produzida em 5 minutos, demonstrando a influência da radioiodoterapia na diminuição da função das glândulas salivares. Esse achado aponta para a importância da avaliação do fluxo salivar, como medida objetiva, no reconhecimento das alterações relacionadas às consequências tardias da radioiodoterapia nas glândulas salivares de pacientes com câncer diferenciado de tireoide.

#### Referências Bibliográficas:

- Horvath E, Skoknic V, Majlis S, Tala H, Silva C, Castillo E, et al. Radioiodine-Induced Salivary Gland Damage Detected by Ultrasonography in Patients Treated for Papillary Thyroid Cancer: Radioactive Iodine Activity and Risk. *Thyroid*, 30:11, 2020.
- James DL, Ryan EJ, Davey MG, Quinn AJ, Heath DP, Garry SJ et al. Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated Thyroid Cancer A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. doi:10.1001/jamaoto. 2021.
- Fullmer T, Cabanillas ME, Zafereo M. Novel Therapeutics in Radioactive Iodine-Resistant Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021.
- Choudhury PS, Gupta M. Differentiated thyroid cancer theranostics: radioiodine and beyond. *Br J Radiol*. 2018.
- Lin B, Zhao F, Liu Y, Sun J, Feng J, Zhao L, Wang H, Chen H, Yan W, Guo X, Shi S, Li Z, Wang S, Lu Y, Zheng J, Wei Y. Alterations in Oral Microbiota of Differentiated Thyroid Carcinoma Patients With Xerostomia After Radioiodine Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022.
- Sunavala-Dossabhoy G. Radioactive iodine: unappreciated threat to salivary gland function. *Oral Dis*. 2018.