

Trabalho de Conclusão de Curso

ANÁLISE DO EFEITO DA IODOTERAPIA NA FUNÇÃO SALIVAR EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DA TIREOIDE

Luiza Dutra Lima



**Universidade Federal de Santa Catarina
Curso de Graduação em Odontologia**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA

Luiza Dutra Lima

**ANÁLISE DO EFEITO DA IODOTERAPIA NA FUNÇÃO SALIVAR EM
PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DA TIREOIDE**

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a Conclusão do Curso de Graduação em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Filipe Ivan Daniel

Florianópolis

2014

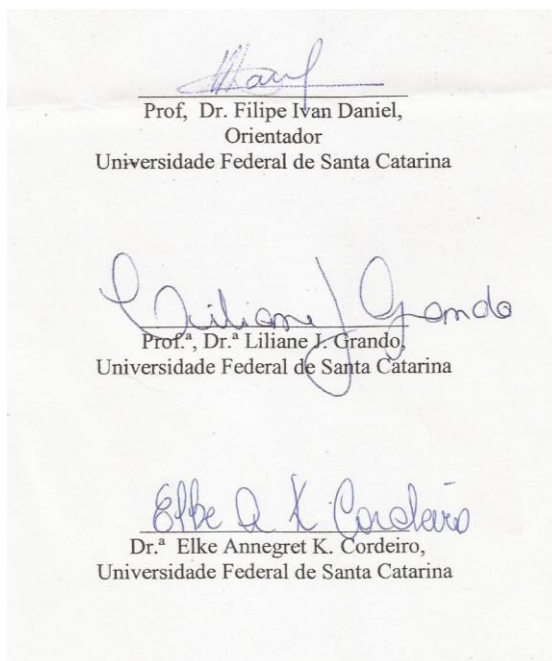
Luiza Dutra Lima

ANÁLISE DO EFEITO DA IODOTERAPIA NA FUNÇÃO SALIVAR EM PACIENTES
PORTADORES DE CÂNCER DA TIREOIDE

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado, adequado para obtenção do título de cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 17 Julho de 2014.

Banca Examinadora:



Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Lima, Luiza
Análise do efeito da iodoterapia na função salivar em
pacientes portadores de câncer da tireoide / Luiza Lima ;
orientador, Filipe Ivan Daniel - Florianópolis, SC, 2014.
59 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde. Graduação em Odontologia.

Inclui referências

1. Odontologia. 2. Iodoterapia. 3. Função salivar. 4.
Câncer da tireoide. I. Ivan Daniel, Filipe . II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Odontologia. III. Título.

Dedico este trabalho

*Aos meus pais **Djalma** e **Almerinda**, pelo apoio e amor incondicionais, que me permitiram chegar até aqui e me guiaram durante toda a minha jornada.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus** por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

Agradeço a minha mãe **Almerinda Silva Dutra**, que me apoiou e incentivou nas horas mais difíceis de desânimo e cansaço;

Ao meu pai **Djalma de Lima**, por ter me ajudado em toda a elaboração deste trabalho sem medir esforços;

A minha prima **Letícia Cristina de Lima**, amiga de todas as horas, companheira e uma pessoa que tenho uma grande admiração;

Ao meu namorado **Bruno Vieira** por todo o carinho, amor e compreensão nestes últimos meses e por me ajudar em toda a configuração deste trabalho;

Ao **Prof. Dr. Filipe Ivan Daniel** pela orientação, apoio e confiança;

A **Prof. Dr. Cláudia Regina Dos Santos** pela ajuda nas análises feitas em laboratório;

A **equipe de Medicina Nuclear do Instituto de Cardiologia de Santa Catarina**, que foram muito atenciosos principalmente durante o período de coleta de dados;

Aos **pacientes** que colaboraram para realização desta pesquisa;

Aos meus **colegas** pela convivência diária e por terem me acolhido com muito carinho;

Enfim a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

Que vossos esforços desafiem as impossibilidades lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.

(Charles Chaplin)

RESUMO

A iodoterapia é um tratamento feito à base do iodo radioativo, I^{131} . Cerca de um mês depois de retirar o câncer de tireoide por meio de cirurgia, o paciente vai para um hospital onde ingere uma dose de iodo radioativo via oral. A finalidade do tratamento é eliminar qualquer resíduo de célula da tireoide que possa existir no corpo. O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito da iodoterapia sobre a função salivar e o possível comprometimento da fisiologia do sistema estomatognático decorrente da hipossalivação. Para o estudo foram selecionados 37 pacientes portadores de neoplasias malignas de tireoide, residentes no estado de Santa Catarina, submetidos ao tratamento com iodoterapia (^{131}I) no Serviço de Medicina Nuclear do Instituto de Cardiologia de Santa Catarina (ICSC). Os procedimentos de coleta da saliva, sialometria, determinação salivar de cálcio/fosfato foram realizados e repetidos nos seguintes momentos: Momento 1: durante a consulta inicial do paciente no Serviço de Medicina Nuclear do ICSC, em que rotineiramente são fornecidas orientações sobre o preparo do paciente a ser submetido à iodoterapia, que ocorre, em média, 45 dias antes da aplicação do ^{131}I ; Momento 2: no momento da alta hospitalar, após a internação para aplicação da iodoterapia; Momento 3: 7 a 10 dias após a iodoterapia, quando os pacientes retornam ao Serviço de Medicina Nuclear para realização da cintilografia de corpo inteiro. Os resultados demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa para o fluxo salivar entre os momentos 1, 2 e 3 ($p>0,05$). As análises de cálcio e fosfato demonstraram diferenças estatísticas significantes ($p<0,05$). Ambos apresentaram um queda entre o momento 1 com o momento 2. Logo concluímos que o efeito da iodoterapia na função salivar pode resultar em problemas talvez não visíveis ao paciente, mais de grande importância para o funcionamento do organismo.

Palavras chaves: Câncer de tireóide, ^{131}I , hipossalivação, glândulas salivares.

ABSTRACT

The radioiodine treatment is made on the basis of radioactive iodine, called ^{131}I . About a month after removing thyroid cancer through surgery, the patient goes to a hospital where ingests a dose of radioactive iodine orally. The purpose of treatment is to eliminate any residual thyroid tumor that may exist in the body. The aim of this study was to evaluate the effect of radioiodine therapy on salivary function and possible involvement of the physiology of the stomatognathic system due to hyposalivation. For the study were selected 37 patients with thyroid malignancies, residents in the state of Santa Catarina, undergoing treatment with radioiodine (^{131}I) in the Department of Cardiology Institute of Santa Catarina (ICSC) Nuclear Medicine. The procedures for collection of saliva, sialometry determining salivary calcium / phosphate were performed and repeated at the following times: Time 1: during the initial patient in the Department of Nuclear Medicine, ICSC, which routinely guidance on its preparation are provided to be submitted to radioiodine therapy, which occurs on average 45 days before the application of ^{131}I ; Time 2: at the time of hospital discharge after hospitalization for application of radioiodine therapy; Time 3: 7-10 days after radioiodine therapy, when patients return to the Nuclear Medicine Service for scintigraphy of the whole body. The results showed no statistically significant difference in salivary flow between times 1, 2 and 3 ($p > 0.05$). Analyses of calcium and phosphate showed significant difference ($p < 0.05$). Both showed an decrease comparing the first time with the second time. Therefore we conclude that the effect of radioiodine in salivary function may result in perhaps not visible to the patient over great importance for the functioning of the organism problems.

Keywords: thryroid cancer, ^{131}I , hyposalivation, salivary gland.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Orientações para a coleta da saliva.....	52
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Procedimento utilizado para dosagem dos níveis de fosfato para análise no Laboratório de Toxicologia do Departamento de Patologia da UFSC durante o período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.....	30
TABELA 2 - Procedimento utilizado para dosagem dos níveis de cálcio para análise no Laboratório de Toxicologia do Departamento de Patologia da UFSC durante o período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.....	31
TABELA 3 - Perfil dos pacientes incluídos na amostra no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.....	33
TABELA 4 - Valores mínimo, máximo, mediana, média, desvio padrão e coeficiente de variação do fluxo salivar de pacientes incluídos na amostra no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.....	35
TABELA 5 - Variação dos níveis de cálcio salivar nos M1 M2 e M3 dos pacientes incluídos na amostra no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.....	37
TABELA 6 - Valores mínimo, máximo, mediana, média, desvio padrão e coeficiente de variação dos níveis de fosfato salivar dos pacientes incluídos na amostra no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.....	38

LISTA DE QUADROS

QUADRO1 - Componentes inorgânicos da saliva.....	21
QUADRO 2 - Componentes orgânicos da saliva.....	22
QUADRO 3 - Condições da cavidade bucal em relação a diferentes valores de fluxo salivar sob estímulo.....	23

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Perfil demográfico dos pacientes que participaram da pesquisa no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.....	34
GRÁFICO 2 - Variação do fluxo salivar de pacientes incluídos na amostra no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.....	36
GRÁFICO 3 - Variação dos níveis de cálcio salivar no M1, M2 e M3 dos pacientes incluídos na amostra período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.....	38
GRÁFICO 4 - Variação dos níveis de fosfato salivar no M1, M2 e M3 dos pacientes incluídos na amostra no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.....	39

LISTA DE UNIDADES

mCi - MiliCurrie (10^{-3} Ci)

mR/h - MiliRoentgen (10^{-3} R) por hora

Gy - Grays

nm - Nanómetro

mL - Mililitro (10^{-3} L)

Min - Minuto

mg/dL - Miligramas por decilitro

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INCA - Instituto Nacional do Câncer

TG - Tireoglobulina

T₃ - Triiodotironina

T₄ - Tireoxina

TSH - *Thyroid stimulating hormone*.

¹³¹I - Radioiodo

HCL - Ácido clorídrico

pH - Potencial hidrogeniônico

Na⁺ - Sódio

K⁺ - Potássio

H₃PO₄ - Ácido fosfórico

H₂CO₃ - Ácido carbônico

Ca⁺⁺ - Cálcio

F - Flúor

ICSC - Serviço de Medicina Nuclear do Instituto de Cardiologia de Santa Catarina

HRSJ - Hospital Regional de São José

UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

^{99m}TcO⁴⁻ - Pertecnato de sódio

IgA - Imunoglobulina A

OMS - Organização Mundial da Saúde

M1 - Momento 1

M2 - Momento 2

M3 - Momento 3

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Câncer de tireoide	18
2.2 Iodoterapia	21
2.3 Glândulas Salivares.....	22
2.4 Fluxo salivar.....	25
2.5 Ação da radiação ionizante sobre as glândulas salivares.....	26
3 OBJETIVO	28
3.1 Objetivo Geral.....	28
3.2 Objetivos específicos:	28
4 METODOLOGIA	29
4.1 Apreciação do projeto de pesquisa.....	29
4.2 Delineamento	29
4.3 Amostra.....	29
4.3.1 Critérios de exclusão:	29
4.4 Etapas da pesquisa	30
4.4.1 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	30
4.4.2 Cadastro e coleta de informações	30
4.4.3 Coleta da saliva	30
4.5 Determinação do fluxo salivar	31
4.6 Preparo da amostra para dosagem dos níveis de fosfato e cálcio	32
4.6.1 Dosagem dos níveis de fosfato	32
4.6.2 Dosagem dos níveis de cálcio.....	33
4.8 Exame bucal.....	33
4.9 Momentos da coleta da pesquisa:	34
4.10 Análise estatística do resultado	34
5 RESULTADOS	35
5.1 Análise do fluxo salivar em M1, M2 e M3	37
5.2 Análise de cálcio salivar em M1, M2 e M3.....	39
5.3 Análise de fosfato salivar em M1, M2 e M3	40
6 DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
9 APÊNDICES	50
9.1 APÊNDICE A	51
9.2 APÊNDICE B- Ficha de coleta de dados.....	52
9.3 APÊNDICE C- Coleta de dados.....	53
9.4 APÊNDICE D Figura 1 - Orientações para a coleta da saliva	54
10 ANEXOS	55
10.1 ANEXO A - Aprovação CEP.....	56

1 INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é um dos tipos mais comuns e tratáveis de tumores malignos. As terapias frequentemente incluem a cirurgia para remoção total ou parcial da glândula tireoide (tireoidectomia total ou parcial). Após a tireoidectomia total, a maioria dos pacientes é também submetida ao tratamento com iodo radioativo (iodoterapia), um procedimento importante para ajudar a destruir as células tumorais malignas da tireoide que não foram eliminadas durante a cirurgia. Este procedimento utiliza uma considerável quantidade de ^{131}I (iodo cento e trinta e um), sendo necessário o isolamento absoluto do paciente durante um determinado tempo, para evitar a exposição ambiental e de outras pessoas à radiação que o paciente permanece eliminando por alguns dias.

As glândulas salivares podem ser afetadas pelo iodo radioativo, da mesma forma como ocorre durante a radioterapia da região da cabeça e pescoço, trazendo, como consequências, desconforto, dor e inchaço das glândulas salivares maiores (especialmente das parótidas), além de uma considerável redução da produção de secreção salivar (hipossalivação). Esta última alteração predispõe o paciente a cáries, além de maior susceptibilidade a infecções bucais e dificuldade de mastigação, deglutição e fonação. No caso de radioterapia estas manifestações podem ser passageiras ou perdurar por longos meses, dependendo do grau de destruição das estruturas glandulares.

A produção salivar de pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço tem sido exaustivamente estudada, entretanto, ainda são escassos os trabalhos que avaliam os efeitos da iodoterapia sobre a função das glândulas salivares. Assim, o objetivo desta pesquisa é estudar e comparar a saliva secretada por pacientes com câncer de tireoide, antes e após a aplicação da iodoterapia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Câncer de tireoide

O câncer de tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino ⁽¹⁾, responsável por 2% dos tumores malignos ⁽²⁾, sendo considerado um dos que têm maior INOICG de cura. É classificado com baixo risco para morte, embora alguns deles tenham alto risco de recorrência ⁽³⁾. Essa neoplasia maligna atinge três vezes mais mulheres do que homens, entre 25 e 65 anos de idade ⁽¹⁾, o que pode ser parcialmente explicado pelas influências hormonais, metabólicas e relacionadas à gestação, presentes no sexo feminino ⁽⁴⁾.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) ⁽⁵⁾ esperam-se no ano de 2014, para o Brasil, 1150 casos de câncer da tireoide para o sexo masculino e 8.050 para o sexo feminino, com um risco estimado de 1,15 casos a cada 100 mil homens e 7,91 casos a cada 100 mil mulheres. Em 2012, o câncer da tireoide em mulheres foi o terceiro mais incidente na região Norte (7/100 mil). Nas regiões Sudeste (15/100 mil) e Nordeste (6/100 mil), ocupa a quarta posição e nas regiões Sul (10/100 mil) e Centro-Oeste (6/100 mil), a quinta e sexta posições, respectivamente ⁽⁶⁾. Em Santa Catarina a estimativa do INCA para 2012 de neoplasia maligna da tireoide foi de 310 casos novos com taxa estimada de 9,86 casos para cada 100 mil mulheres ⁽⁶⁾.

As estimativas de taxas de incidência padronizadas pela população mundial, no gênero feminino foram: 5,5/100.000 habitantes nas regiões desenvolvidas e de 2,6/100.000 nas regiões menos desenvolvidas. Para o sexo masculino foram de 2,1/100.000 e de 1,0/100.000 respectivamente. As taxas de mortalidade padronizadas pela população mundial foram de 0,5/100.000 nas regiões mais desenvolvidas e de 0,8/100.000 nas regiões menos desenvolvidas para o gênero feminino e de 0,4/100.000 para ambas as regiões do sexo masculino ⁽²⁾.

Tem sido reconhecido em todo o mundo o aumento da incidência de câncer da tireoide. Em grande parte, este aumento é resultado do aperfeiçoamento do diagnóstico, da capacidade de rastrear a malignidade dos nódulos e da ampla disponibilidade de exames. Deste modo, o diagnóstico cada vez mais precoce possibilita um efetivo tratamento na fase inicial da doença, resultando em uma considerável diminuição da sua mortalidade ^(2,7).

A tireoide, uma glândula com estrutura homogênea ⁽⁸⁾, está localizada na região anterior do pescoço e apresenta um crescimento descendente. No indivíduo adulto pesa cerca

de 15 a 25 gramas possuindo uma grande rede capilar intraglandular, sendo suprida pelas artérias tireoidianas superior e inferior⁽⁹⁾. A tireoide é composta por dois grandes lobos laterais semelhantes ao formato de uma borboleta. Histologicamente é composta por folículos repletos de tireoglobulina(TG) que é produzida pelas células epiteliais da tireoide^(9,10). Os seus hormônios circulantes, T₃ (Triiodotironina) e T₄ (Tireoxina), são produzidos pelas células foliculares. Dentro desses folículos, entre a membrana basal e o epitélio folicular encontram-se as células “C”, responsáveis pela produção de calcitonina que é um hormônio polipeptídico que tem efeito hipocalcemiante^(9,10).

O câncer da tireoide é frequentemente diagnosticado quando observada a formação de nódulos⁽⁸⁾. Estes podem se apresentar comportamento diferentes a lesões benignas. Os nódulos únicos são mais comuns em mulheres na proporção de 4 mulheres para 1 homem^(10,11,12,13,14).

Os tumores malignos da tireoide se originam a partir de dois grupos celulares embriologicamente distintos. Os de origem neuroendócrina são originários das células “C” produtoras de calcitonina, e estes dão origem ao carcinoma indiferenciado também conhecido como medular, que não captam iodo⁽¹⁵⁾. O segundo grupo das células foliculares produzem tireoxina (T₄) e a tireoglobulina (TG), que dão origem, aos tipos o carcinoma papilífero, folicular, medular e anaplásico^(7,16).

O carcinoma papilífero é uma neoplasia epitelial maligna caracterizada pela formação de papilas com distintos aspectos nucleares⁽¹⁸⁾. É a forma mais comum, perfazendo cerca de 70% a 80% de todos os cânceres de tireoide⁽⁷⁾. Seu crescimento é lento, principalmente em pacientes jovens, apresentando o melhor prognóstico dentre todos os tipos histológicos⁽⁴⁾.

O tipo folicular apresenta um índice de 15% de prevalência diante dos outros tipos. Tende a ocorrer em pacientes com mais de 40 anos. É considerado mais agressivo do que o papilífero. Em dois terços dos casos, não tem tendência à metástase⁽¹¹⁾.

A variante medular pode ocorrer em duas formas: familiar ou esporádico. A forma familiar frequentemente é bilateral e pode estar associada a outros tumores malignos e benignos do sistema endócrino. No entanto, a forma esporádica é sempre unilateral e não possui outras manifestações endócrinas. Por possuir a capacidade de secretar calcitonina, este pode funcionar como um marcador biológico. As metástases cervicais podem ser encontradas em 50% dos casos^(20,21,22).

Por último, os carcinomas anaplásicos possuem um prognóstico ruim, sendo agressivo e apresentando uma taxa de mortalidade de quase 100%. Algumas pesquisas supõe que se desenvolva através de uma desdiferenciação de tumores mais diferenciados. Conseqüentemente apresenta um difícil tratamento e são comuns em pessoas com mais de 50 anos⁽²⁰⁾.

A glândula tireoide pode ser alvo de outras enfermidades como: sarcomas, linfomas, carcinoma epidermóide, além de metástases de outros tumores malignos, principalmente os originados nos pulmões, rins e mamas⁽²⁾. Os linfomas são cânceres raros na glândula tireoide, sua incidência corresponde a menos de 1% de todos os casos. Esse tipo de câncer ocorre com maior frequência em pacientes portadores de tireoidites crônicas (Hashimoto)⁽²⁾.

A anamnese e o exame físico são a base do diagnóstico clínico da tireoidopatia, sendo complementada com modernas técnicas de dosagem hormonais e o refinamento de métodos de imagens⁽²⁰⁾.

O câncer da tireoide é um processo complexo constituído por fatores genéticos e ambientais que alteram o controle do crescimento celular. Os ambientais são: deficiência do iodo, radioterapia na infância/adolescência e exposição à radiação ionizante, seja como tratamento dermatológico, antigamente indicado para doenças benignas de pele, seja de forma acidental. São amplamente relatados os encontros mais frequentes de câncer de tireoide em populações expostas aos grandes eventos nucleares, tais como a bomba atômica lançada sobre Hiroshima e Nagasaki, em 1945, e os acidentes com usinas nucleares como a de Chernobyl. Os fatores genéticos são em função da existência de síndromes como a Síndrome de Gardner e a doença de Cowden⁽²³⁾.

Os centros de tratamentos oncológicos buscam constantemente indícios que possam auxiliar a decidir qual a melhor conduta a ser adotada frente aos casos de cânceres de tireoide. Os fatores decisivos para esta avaliação são a idade, o sexo do paciente, o tamanho do tumor ao diagnóstico e o exame histopatológico, mostrando diferentes graus de invasão tumoral e conseqüente agressividade.

A excisão cirúrgica é o tratamento mais indicado, consistindo na tireoidectomia total ou subtotal, com ou sem esvaziamento ganglionar cervical^(18,23). Por fim, tem-se complementado o tratamento com iodo radioativo na tentativa de reduzir os índices de doença residual operatória, metástases à distância e em linfonodos cervicais e/ou mediastinais comprometidos após a excisão cirúrgica bem como a recidiva tumoral⁽⁴⁾.

2.2 Iodoterapia

O tratamento com radioiodo (^{131}I) é indicado para ablação de remanescentes tireoidianos pós-cirúrgicos, destruição de focos microscópicos e tratamento de metástases ^(19,23,24). Apenas os tumores diferenciados que captam bem o radioisótopo ^{131}I , como os papilíferos e os foliculares, são tratados com esta técnica⁽¹⁹⁾. Assim, a ablação com iodo radioativo pode trazer benefícios reduzindo as taxas de recidiva em pacientes com câncer de tireoide bem diferenciado ⁽¹⁾.

A administração do iodo radioativo após a tireoidectomia justifica-se pelo fato do iodo eliminar qualquer tecido do tumor residual, destruindo focos de células neoplásicas no remanescente da tireoide. Por isso, tem sido utilizado também para tratar tecidos tumorais residuais conhecidos na tireoide ⁽²⁵⁾.

Embora o iodo tenha diversos isótopos radioativos, que são nomeados de partículas alfa, beta ou radiação gama quando sua energia é liberada, o de maior uso é ^{131}I com meia-vida de 8 dias, o que se refere ao seu tempo de desintegração. O isótopo 131 emite radiação gama (10%) e beta (90%). As partículas beta apresentam penetração tecidual de poucos milímetros, agindo quase exclusivamente sobre as células do parênquima tireoidiano, com pouco ou nenhum dano aos tecidos circunjacentes ⁽²⁶⁾.

De acordo com o INCA, o protocolo de tratamento inicia com uma avaliação pelo médico nuclear responsável, que analisa o seu relatório cirúrgico, para verificar o tipo de cirurgia realizada e possíveis sequelas como dificuldade de deglutição do material radioativo. É analisado também o laudo histopatológico do tumor. São realizadas anamnese e exame físico para a verificação de coexistência de outras doenças como diabetes e hipertensão e o tratamento que está sendo realizado. As medicações que não interferem com a iodoterapia deverão ser mantidas durante a internação. Medicamentos ou contrastes radiológicos que possuam substâncias iodadas devem aguardar um período de 30 dias entre a sua utilização e o início da iodoterapia ⁽²⁷⁾.

De acordo com o protocolo utilizado pelo INCA ⁽²⁷⁾, a iodoterapia é composta por duas fases, fase I (diagnóstica e terapêutica) e fase II (seguimento). Na primeira, o paciente é submetido a uma cintilografia de tireoide e captação de ^{131}I em 24 horas; cintilografia de corpo inteiro com 5mCi de ^{131}I ; radiografia de tórax para pesquisar metástases pulmonares detectáveis por esse exame; hemograma e dosagens séricas de cálcio, fosfato, TSH (*thyroid*

stimulating hormone) e TG. Na fase terapêutica, a quantidade de radioiodo irá variar de 150 mCi a 200mCi. Caso a a quantidade de radioiodo captado seja menor que 5% deve proceder ao rastreamento do corpo inteiro, caso seja positivo apenas na região cervical o paciente será submetido a uma dose ablativa (100mCi). Em ambos os casos, haverá internação em quarto especial e o paciente somente será liberado quando a radiometria a 1 metro for igual a 5mR/h. Num período de 7 a 10 dias após o tratamento um novo rastreamento em todo o corpo é realizado, pós-dose, para evidenciar possíveis sítios metastáticos antes não detectados. Na fase de seguimento, o paciente retorna em 6 meses para verificar a necessidade de uma nova iodoterapia. A avaliação é feita através da dosagem de tireoglobulina, que é uma proteína responsável por armazenar os hormônios tireoideano e as células da tireóide são as únicas capazes de produzir essa proteína. Assim, em um paciente tireoidectomizado em uso de hormônio, a tireoglobulina deve ser menor que 0,5ng/ml. Logo o nível de tireoglobulina é um dos parâmetros para a avaliação da necessidade de um novo tratamento com iodoterapia⁽²⁷⁾.

A aplicação deste tratamento difere entre diversos países e mesmo dentro deles. Esta variação ocorre devido a restrições da administração do material radioativo devido ao risco de contaminação⁽²⁸⁾.

A iodoterapia tem apresentado diversos resultados positivos e um baixo índice de complicações, podendo resultar em variações na fala, edema da laringe e alterações nas funções dos músculos da face^(29,30). Efeitos colaterais a médio e longo prazos, após a iodoterapia, são comuns como sialoadenite, hipogeusia, xerostomia e maior incidência de cáries⁽²⁹⁾.

2.3 Glândulas Salivares

As glândulas salivares são glândulas exócrinas produtoras de saliva⁽³³⁾. Apresentam diversos tamanhos, números e formas⁽³⁴⁾. São constituídas por elementos parenquimatosos revestidos e suportados por tecido conjuntivo⁽³³⁾. Podem ser divididas em glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares e sublinguais) e menores⁽³⁵⁾.

As glândulas parótidas possuem sua porção secretora formada por células serosas com grânulos de secreção ricos em proteínas e alta atividade de amilase, principal responsável pela quebra de grande parte dos carboidratos presentes na dieta. Secreta também imunoglobulinas responsáveis pela defesa imunológica da cavidade bucal⁽³⁵⁾. Já as glândulas submandibulares são tubuloacinosas compostas, sendo que sua porção secretora possui tanto

células serosas quanto mucosas. No entanto as células serosas são o principal componente da porção secretora dessas glândulas ⁽³⁵⁾. As glândulas sublinguais, igualmente como as submandibulares, são tubuloacinosas tendo predomínio de células mucosas ⁽³⁵⁾. As glândulas salivares menores estão dispersas em toda a camada do epitélio que reveste o palato, os lábios, as bochechas, as tonsilas e a língua. Secretam apenas muco com a função de conservar a umidade da mucosa oral ⁽³⁵⁾.

Apesar de todas as glândulas salivares estarem envolvidas no transporte de iodo radioativo, considera-se que as glândulas parótidas são mais radiosensíveis que as submandibulares ^(36,37), pois as células serosas são mais suscetíveis aos efeitos deletérios da radiação ionizante ⁽³⁷⁾.

A dificuldade de produzir saliva leva a um importante problema clínico conhecido como hipossalivação. Esta dificulta a capacidade de falar, mastigar, engolir e digerir os alimentos, resultando em condições mais graves como infecções bucais, cárie dentária e doença periodontal. É causada comumente pela síndrome de Sjögren, radioterapia e muitos fármacos (cerca de 400 tipos) tendo destaque os opióides, anti-histamínicos, antidepressivos, antiepilépticos, ansiolíticos e os anticolinérgicos ^(38,39). Os tratamentos para pacientes com hipossalivação são limitados e geralmente envolvem a utilização de saliva artificial ou de medicamentos que estimulam a sua produção ⁽³⁸⁾.

A saliva é dinamicamente alterada em resposta a muitos estímulos ⁽⁴⁰⁾. O maior componente é a água que chega a ocupar 99% do volume ⁽⁴¹⁾. O restante é formado por componentes inorgânicos (quadro 1) e orgânicos (quadro 2), tais como, amilase, lisozimas, mucinas e imunoglobulina A e vários íons como sódio (Na^+), potássio (K^+), ácido fosfórico (H_3PO_4), Ácido carbônico (H_2CO_3^-), Cálcio (Ca^{++}) e Flúor (F) que influenciam o pH fisiológico (5,4 a 7) ⁽⁴⁰⁾.

Quadro -1 Componentes inorgânicos da saliva

SUBSTÂNCIA	FUNÇÕES
H_2CO_3^-	Faz parte do sistema tampão da saliva. Na saliva, coletada sem estímulo sua concentração é de aproximadamente 5mmol/L. Com estímulo pode chegar a 24mmol/L ⁽⁴²⁾ .
Na^+ e K^+	São íons monovalentes presentes em todos os fluídos do corpo humano ⁽⁴²⁾ .
F	O elemento mais eletronegativo. Na saliva o flúor se encontra principalmente na forma iônica, e sua concentração não depende do fluxo salivar, e sim do flúor ambiental presente na água potável. Outras importantes fontes são os dentífricos fluoretados e outros produtos usados na prevenção de cárie

dentária ⁽⁴²⁾ .	
Ca⁺⁺	É um íon bivalente. Encontrado na saliva sob duas formas: O cálcio ionizado é importante, pois equilibra os fosfatos de cálcio do tecido mineralizado do dente e da saliva. A forma ligada apresenta interação com macromoléculas e íons inorgânicos. ⁽⁴³⁾ As concentrações de íons de cálcio variam proporcionalmente de acordo com o fluxo salivar, podendo variar de 4 a 10 mg% ⁽¹⁷⁾ A formação do fosfato de cálcio é favorecida através dos ácidos do metabolismo bacteriano que atuam reduzindo o pH da placa, resultando na desmineralização do esmalte do dente e facilitando o início da doença cárie. Este processo é reversível pois com o aumento da concentração de cálcio e a normalização do pH ocorre a remineralização do esmalte dentário. Estudos demonstram a correlação de cálcio salivar e doenças periodontais. Pessoas com elevada concentração de cálcio são mais facilmente afetados por periodontite, mas em compensação tendem a ter menor número de cáries ⁽⁴³⁾ .
H₃PO₄	Sua concentração diminui com o aumento do índice do fluxo salivar podendo variar de 15 a 25mg% ^(32,17) , e também dependendo do pH da saliva. Quanto menor o pH, menor a concentração do íon. Com a diminuição do pH a hidroxiapatita dental diminui consideravelmente, sendo esta a principal causa da desmineralização dentária. Sua principal função é servir como produto de solubilidade em relação ao fosfato de cálcio, e assim sua participação na manutenção da estrutura dental. É considerado um importante nutriente da microbiota oral, pois é essencial para várias vias metabólicas ⁽⁴²⁾ .

Quadro – 2 Componentes orgânicos da saliva.

SUBSTÂNCIA	FUNÇÕES
Lisozima	É uma enzima que tem atividade antibacteriana e capacidade de se ligar à superfície do esmalte dental ⁽⁴²⁾ .
Mucinas	Atuam como lubrificantes, controlam a permeabilidade da superfície da mucosa ⁽⁴²⁾ .
Amilase	Responsável pela quebra de grande parte dos carboidratos da dieta ⁽³⁵⁾ .
Imonoglobulina A	Responsável pela defesa imunológica da cavidade bucal ⁽³⁵⁾ .

2.4 Fluxo salivar

A produção salivar chega a 0,5 a 1,0 litro/dia, mediado pelo sistema nervoso autônomo⁽⁴⁴⁾. Em repouso (sem estímulos), existe um fluxo salivar contínuo (aproximadamente 0,1 mL/min). No entanto 80 a 90% da produção diária é resultado de estímulos mecânicos da mastigação, estímulos gustativos, olfativos ou farmacológicos^(45, 46,47).

O fluxo salivar pode ser classificado em normal, alto (sialorréia) e baixo (hipossalivação). Diante dos fatores que influenciam o fluxo salivar temos um de grande importância que é o ciclo circadiano, que faz com que o fluxo atinja o máximo no final da tarde e caindo durante o sono⁽⁴⁶⁾.

Existem diferentes graus de hipossalivação. TARZIA, 2000 classifica o volume de fluxo salivar estimulado de acordo com o quadro abaixo⁽⁴⁷⁾:

Quadro- 3 Condições da cavidade bucal em relação a diferentes valores de fluxo salivar sob estímulo (em ml/min).(continua)

FLUXO SALIVAR	CONDIÇÕES OBSERVADAS
Zero a 0,3	Fluxo muito baixo. Grande desconforto para falar e deglutir, perda do paladar, ardência e muitas vezes candidíase.
0,3 a 0,5	Os mesmos desconfortos acima em condições mais amenas. O paciente pode apresentar saburra lingual. Alteração do paladar ou não.
0,5 a 0,7	Geralmente o paciente apresenta saburra lingual e halitose. Pode apresentar gosto estranho ou amargo na boca.
0,7 a 1,0	O fluxo de 0,7 é o mínimo aceitável como normal. Pacientes com fluxo salivar entre 0,7 e 1,0mL/min, podem apresentar saburra e halitose.
1,0 a 1,5	Valores entre 1,0 e 1,5 mL/min são ideais, pois ao se obter esta meta, temos uma margem maior de proteção caso fluxo salivar venha a reduzir temporariamente.
1,5 a 2,5	São considerados valores normais. No entanto alguns pacientes podem reclamar do excesso de saliva presente na boca. Não possui saburra lingual por essa causa.
Acima de 2,5	Valores acima de 2,5mL/min correspondem a sialorréia. Existem várias causas como as alterações neurológicas.

Fonte: Adaptado de TARZIA (2000).

2.5 Ação da radiação ionizante sobre as glândulas salivares

As glândulas salivares quando expostas à radiação ionizante têm sua função afetada⁽⁴⁸⁾. Durante a terapia do câncer da tireóide, 24% da dose administrada do I¹³¹ é eliminado na saliva⁽³⁶⁾. Complicações orais como sialoadenite, cáries, xerostomia, ulceração da mucosa oral e perda de paladar são comumente encontrados em pacientes expostos a radiação ionizante⁽⁴⁹⁾. Estas alterações causam importantes desconfortos, dificuldade de mastigação e deglutição, prejudicam o paladar e a fonação, diminuem os níveis salivares de IgA e enzimas antibacterianas, reduzem a proteção da cavidade oral contra injúrias aos tecidos, além de alterarem a microbiota para um tipo mais patogênico. Também ocorrem alterações no pH e componentes orgânicos e inorgânicos salivares. Consequentemente, pacientes com hipossalivação são susceptíveis a infecções orais incluindo cáries, doença periodontal e candidíase⁽⁵⁰⁾.

A sialoadenite é uma inflamação das glândulas salivares podendo ser de origem infecciosa ou não. Se manifesta de forma aguda ou crônica, sendo caracterizada por edema, dor e diminuição ou ausência de salivagem da glândula afetada⁽⁵¹⁾. Esta é a complicação mais frequente da terapêutica com ¹³¹I para o câncer da tireoide. A hipossalivação é um problema conhecido e geralmente envolve bilateralmente as glândulas parótidas^(52, 53, 54,56). Isto ocorre devido aos efeitos da partícula ionizante sobre as células acinares, especialmente nas glândulas serosas (como é o caso das parótidas)⁽⁵⁴⁾. Os efeitos são degeneração e fibrose do parênquima glandular constituindo um quadro de sialoadenite pós-irradiação. Os efeitos são rapidamente notados cerca de uma semana após o início do tratamento^(57,58).

Alexander et al.(1998), relataram taxas de xerostomia associadas a iodoterapia tão altas quanto 42,9% até 1 ano após a iodoterapia⁽³¹⁾.

Negler et al. (1998)⁽⁴⁹⁾, avaliaram a taxa de fluxo salivar individual das glândulas parótida e submandibular aos 3,6,9 e 12 meses após doses únicas de radioterapia em ratos. Aos 3 meses houve uma redução significativa do fluxo salivar da parótida para doses iguais ou acima de 5Gy. No período compreendido entre 6 e 9 meses também houve alteração, porém aos 12 meses todos os grupos mostraram reduções significativas na salivagem da glândula parótida, incluindo uma redução média aproximada de 40% com uma dose única de 2,5Gy, enquanto que para doses de 10Gy esta média de redução foi de 80%. Para a submandibular, o padrão dos efeitos da radiação foi similar, sendo que aos 12 meses a

redução em média da taxa de fluxo salivar variou em aproximadamente 40% para as doses de 10Gy. Foi demonstrado claramente que quando avaliadas tardiamente (3-12 meses) ambas as glândulas salivares maiores apresentam dano funcional e estrutural decorrente de radioterapia⁽⁴⁹⁾.

Ao avaliarem a função salivar por meio de cintilografia com pertecnetato de sódio ($^{99m}\text{TcO}^{4-}$) em pacientes que receberam iodoterapia, Nostrand e Atkins (1986)⁽⁵⁶⁾ verificaram uma significativa redução da capacidade de excreção salivar das glândulas parótidas. A redução de fluxo salivar determinada por sialometria não mostrou associação com a iodoterapia, entretanto é importante salientar que o momento da avaliação variou de 2 meses a 10 anos pós-tratamento⁽⁵⁶⁾.

A incidência da disfunção das glândulas salivares pode alcançar 30% em pacientes que recebem uma dose cumulativa de ^{131}I de até 300mCi, e 50% a 60% naqueles que recebem até 500mCi⁽¹⁵⁾.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Estudar os efeitos da iodoterapia sobre a função salivar e as possíveis sequelas da hipossalivação, decorrente do tratamento anti-neoplásico.

3.2 Objetivos específicos:

- Comparar, por meio de sialometria, a produção salivar estimulada, antes e após a aplicação da iodoterapia;
- Comparar, por meio da análise salivar a quantidade de cálcio e de fosfato antes e após a iodoterapia;
- Detectar possíveis lesões bucais decorrentes da iodoterapia e relacioná-las com o grau de alteração salivar.

4 METODOLOGIA

4.1 Apreciação do projeto de pesquisa

O projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Cardiologia de Saúde de Santa Catarina, sendo aprovado com o número 146/2011 (Anexo A).

4.2 Delineamento

Estudo intervencionista prospectivo.

4.3 Amostra

A amostra intencional foi composta por 39 pacientes portadores de neoplasias malignas de tireoide, do tipo carcinoma papilífero bem diferenciado com variante folicular. Eram residentes no estado de Santa Catarina, atendidos e submetidos ao tratamento com Iodoterapia no Serviço de Medicina Nuclear do Instituto de Cardiologia de Santa Catarina (ICSC). O cálculo do tamanho amostral foi realizado no pacote estatístico Stata®, versão 11.1 para Windows. Consideraram-se diferentes parâmetros na estimativa, no âmbito de um estudo do tipo antes-e-depois, em que se previram avaliações antes e após a iodoterapia. O cálculo que resultou no maior tamanho de amostra, 36 indivíduos, foi o adotado. A seleção dos participantes ocorreu de maneira sequencial, a partir do início da pesquisa. Inicialmente começamos a coleta somente com pacientes residentes da grande Florianópolis, no entanto com a grande dificuldade de obtermos novos pacientes, optamos por expandir a amostra para todo o estado de Santa Catarina.

4.3.1 Critérios de exclusão:

Foram excluídos da amostra os pacientes:

- submetidos previamente à radioterapia da região de cabeça e pescoço e/ou iodoterapia;

- com história de patologias em glândulas salivares ou com algum comprometimento prévio da produção salivar normal.

4.4 Etapas da pesquisa

4.4.1 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Todos os pacientes foram informados pelo pesquisador quanto à realização desse estudo e seus objetivos. Os participantes leram e compreenderam os procedimentos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

O sigilo sobre a identidade dos indivíduos e das informações coletadas foi garantido. A qualquer momento os participantes poderiam interromper sua participação sem prejuízo ou represália ao seu atendimento.

4.4.2 Cadastro e coleta de informações

Os pacientes foram abordados, entrevistados e examinados no Setor de Medicina Nuclear do Instituto de Cardiologia de Santa Catarina (ICSC). Após esclarecimentos básicos sobre a pesquisa desenvolvida, os voluntários que concordaram com a sua participação e assinaram o TCLE foram submetidos a um cadastro, com dados de identificação, história médica pregressa, tipo histológico e hábitos (apêndice B), exame clínico bucal e coleta de saliva (apêndice C).

Este cadastro incluiu informações como dados pessoais, tipo de neoplasia de tireoide, tratamentos já realizados, história médica pregressa, medicamentos em uso, etc. Todos os dados fornecidos durante a entrevista foram estritamente confidenciais.

4.4.3 Coleta da saliva

A saliva total foi coletada, baseado no protocolo utilizado por Kosekiet al. (2004)⁽⁵⁷⁾ e na metodologia de Navazesh (1993 e 2008)⁽⁵⁸⁾. Foi realizada a coleta de saliva sob estimulação.

As seguintes orientações foram dadas aos pacientes previamente à coleta:

- Não ingerir ou colocar na boca qualquer substância durante o período de 1 hora antes da coleta. Atividades como escovar os dentes, alimentar-se, fumar e ingerir líquidos, foram suspensas durante este tempo;
- Não aplicar nos lábios fármacos ou produtos cosméticos (batom, protetor solar, cremes, manteiga de cacau, etc.);
- Enxaguar a boca com água destilada antes da coleta. Aguardar o período de 5 minutos e engolir toda a saliva presente na boca até este momento, através da deglutição;
- Durante a coleta, manter-se sentado e com os olhos abertos;
- Não tocar diretamente no interior do recipiente de coleta;
- Conforme for ocorrendo o acúmulo de saliva na boca, depositá-la no frasco de coleta;
- Ao final do período de 5 minutos, depositar toda a saliva remanescente na boca dentro do recipiente de coleta.

Para este procedimento, utilizou-se um fragmento de silicone (1,5 centímetro de comprimento), que auxiliou o paciente a realizar os movimentos mastigatórios durante todo o período de coleta (5 minutos), o horário da coleta não foi padronizado, devido a indisponibilidade do pesquisador.

A amostra de saliva estimulada foi congelada a -4°C para posterior análise no Laboratório de Toxicologia do Departamento de Patologia/UFSC.

4.5 Determinação do fluxo salivar

A taxa de fluxo salivar foi calculada imediatamente após o descongelamento das amostras, que ocorreu em temperatura ambiente. A saliva foi removida do frasco coletor através de uma seringa descartável e quantificada com uma acurácia de medição de 0,1mL. O valor obtido foi dividido pelo tempo de coleta, sendo expresso em mL/min, segundo a fórmula:

$\text{Fluxo Salivar} = \frac{\text{mL de saliva coletada}}{\text{Tempo de coleta em minutos}}$

4.6 Preparo da amostra para dosagem dos níveis de fosfato e cálcio

Logo após a determinação do fluxo salivar, as amostras foram centrifugadas durante 5 minutos a 282g a 25°C (Jouan, França) para posterior análise de cálcio e fosfato, por metodologia colorimétrica.

Todas as amostras foram analisadas em triplicata. Utilizamos uma análise de soro controle, com uma quantidade conhecida de cálcio e fósforo para certificar que em cada bateria de análise a técnica estava obtendo resultados adequados. Os procedimentos seguiram as instruções do fabricante (Labtest Ca ref. 95 / Fósforo ref. 42, Brasil), como descritas a seguir.

4.6.1 Dosagem dos níveis de fosfato

Para a determinação do fosfato salivar as amostras foram inicialmente acidificadas com 1 gota de HCL 2N e seu pH checado por meio de fitas específicas (Macherey-Nagel, Alemanha), onde todas as amostras deveriam se apresentar entre 1 e 3. Após, foram diluídas na proporção de 1:10 (100µL da amostra +900µL de água) e homogeneizadas no agitador de tubos tipo Vortex (modelo AP26, Phoenix, Brasil).

Logo, a partir das amostras preparadas, tomou-se 3 tubos de ensaio e procedeu-se de acordo com a tabela:

Tabela 1 - Procedimento utilizado para dosagem dos níveis de fosfato para análise no Laboratório de Toxicologia do Departamento de Patologia da UFSC durante o período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.

	Branco	Teste	Padrão
Água destilada ou deionizada	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL
Amostra de saliva	-----	0,1 mL	-----
Amostra de soro controle	-----	0,1 mL	-----
Padrão (fornecido pelo fabricante)	-----	-----	0,1 mL
Catalisador (fornecido pelo fabricante)	1 gota	1 gota	1 gota

Fonte: Adaptado de Labtest Diagnóstica S.A.

Após uma rápida agitação, foi misturado 1 gota do reagente Molibdato (fornecido pelo fabricante do kit). Posteriormente foi agitado fortemente utilizando agitador de tubos tipo

Vortex e colocado em banho de água fria (20 – 25 °C) durante 2 minutos. Foram inseridas mais 2 gotas de solução tampão em cada tubo, agitado fortemente (Vortex) e colocado novamente em banho de água fria (20° - 25°C) durante 5 minutos. Após este processo, as amostras foram transferidas para cubetas e foram iniciadas as leituras no espectrofotômetro (Cintra G, GBC, Austrália), no comprimento de onda de 340nm.

4.6.2 Dosagem dos níveis de cálcio

Para as análises do cálcio salivar, após o prévio preparo das amostras procedeu-se de acordo com a tabela abaixo, seguindo-se a leitura imediata no espectrofotômetro (Cintra G, GBC, Austrália), no comprimento de onda de 660nm. Assim, tomou-se 3 cubetas e procedeu-se de acordo com a tabela a seguir:

Tabela 2 – Procedimento utilizado para dosagem dos níveis de cálcio para análise no Laboratório de Toxicologia do Departamento de Patologia da UFSC durante o período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.

	Branco	Teste	Padrão
Reagente Molibdato (fornecido pelo fabricante)	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml
Solução padrão (fornecido pelo fabricante)	-----	-----	0,015 ml
Soro Controle	-----	0,015 ml	-----
Amostra da saliva	-----	0,015 ml	-----

Fonte: Adaptado de Labtest Diagnóstica S.A.

Os valores de soro controle deveriam estar entre 10,5 e 15,8, caso contrário os procedimentos eram reiniciados.

4.8 Exame bucal

Após a coleta de saliva e o preenchimento do questionário, cada participante foi examinado pelo pesquisador. Este procedimento foi efetuado nesta sequência, para evitar que a manipulação da cavidade bucal interferisse na secreção salivar. No exame clínico bucal, realizado em ambiente fechado, sob luz branca artificial, os indivíduos estavam sentados, em cadeira comum, de frente para o examinador. Foram utilizadas luvas e máscaras descartáveis,

espelhos bucais e gaze esterilizada, além de um foco de luz artificial. As informações obtidas foram registradas em ficha específica (apêndice C).

4.9 Momentos da coleta da pesquisa:

Os procedimentos de coleta e análise da saliva, e o exame clínico bucal foram realizados e repetidos nos seguintes momentos:

- Momento 1: durante a consulta inicial do paciente no Serviço de Medicina Nuclear do ICSC, em que rotineiramente são fornecidas orientações sobre o seu preparo para ser submetido à iodoterapia, que ocorre, em média, 45 dias antes da aplicação do ^{131}I . Este momento contabilizou um total de 37 pacientes.
- Momento 2: no instante da alta hospitalar, após a internação(1 a 2 dias) para aplicação da iodoterapia (n=37).
- Momento 3: 7 a 10 dias após a iodoterapia, quando os pacientes retornam ao Serviço de Medicina Nuclear para realização da cintilografia de corpo inteiro. Contabilizou um total de 17 pacientes, pois alguns pacientes optaram por realizar este exame na cidade de origem, o que inviabilizou a coleta de dados neste momento.

4.10 Análise estatística do resultado

O conjunto de dados das variáveis dependentes, ou seja, fluxo salivar, concentração salivar de cálcio e concentração salivar de fosfato, não apresentaram aderência a distribuição normal, portanto fez-se necessária a utilização de métodos estatísticos não paramétricos. Todos os dados foram organizados em planilha eletrônica do software Excel[®] e posteriormente analisados no software SPSS[®] empregando o teste Wilcoxon.

5 RESULTADOS

Participaram do grupo de estudo pacientes portadores de câncer da tireoide que foram submetidos ao tratamento com iodorradioativo (^{131}I), no Instituto de Cardiologia de Santa Catarina, no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014. A amostra foi composta por 39 pacientes. Todos apresentavam padrão histológico de carcinoma papilífero bem diferenciado com variante folicular. A dose de iodo radioativo variou de 30mCi a 250mCi prevalecendo a dose de 100mCi (70%). A pesquisa apresentou uma perda de 2 pacientes (5%). Os motivos de perdas foram a dificuldade de compreensão do paciente sobre como deveria ser feita a coleta da saliva e perda do material coletado pela equipe responsável pela limpeza do quarto terapêutico.

A média de idade encontrada foi de $43,37 \pm 13,55$ anos (média \pm desvio padrão), sendo para mulheres 43,51 anos e para homens 42,66. A idade mínima foi de 14 anos e a máxima 68 anos. A mediana e moda foram 44 e 50 anos, respectivamente. A tabela 3 apresenta a distribuição e percentual dos pacientes portadores de câncer da tireoide segundo faixas etárias e gênero.

Tabela 3 - Perfil dos pacientes incluídos na amostra no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.

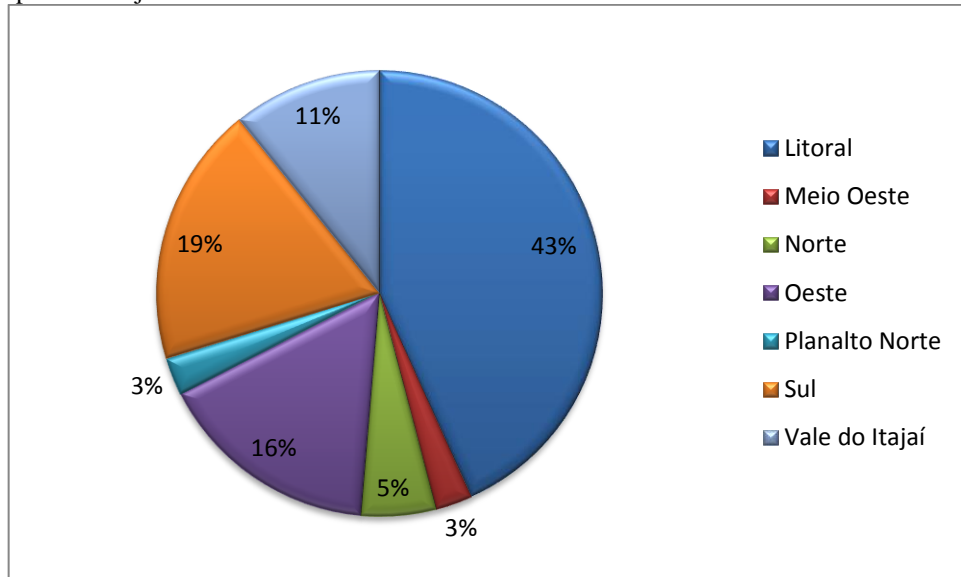
Variáveis	N	%
Gênero		
Feminino	31	83,78%
Masculino	6	16,22%
Idade		
14- 23	2	6%
24-33	6	16%
34-43	10	27%
44-53	11	30%
54-63	6	16%
>64	2	5%

Fonte: Dados da pesquisa.

A amostra inicialmente se restringia à Grande Florianópolis, mas devido ao pequeno número de pacientes dessa região que realizaram tratamento no período de coleta de dados, ampliamos a mesma para os pacientes de qualquer região do estado de Santa Catarina. A

localidade mais frequente foi o Litoral de Santa Catarina seguido por Sul, Oeste, Vale do Itajaí, Norte, Planalto Norte e Meio Oeste. Segue abaixo o gráfico 1 com a procedência dos pacientes.

Gráfico 1 - Perfil demográfico dos pacientes que participaram da pesquisa no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.



Fonte: Dados da pesquisa.

Dentre os 37 pacientes avaliados, somente dois eram tabagistas e nenhum apresentou o hábito de etilismo. Quanto às patologias sistêmicas verificadas, foram constatadas 3 pacientes (8%) com hipertensão arterial sistêmica, 4 pacientes (10,8%) com diabetes e 3 pacientes (8%) com depressão. Em relação ao uso de medicamentos, somente 3 pacientes (8%) faziam uso de anti-depressivos, e 2 (5%) faziam uso de anti-hipertensivo.

Quanto ao exame clínico das glândulas salivares maiores, nenhum paciente apresentou aumento de volume. No primeiro momento, 10 pacientes (27%) apresentaram dificuldade de ordenha de pelo menos uma das glândulas e, no terceiro momento, 5 pacientes (25%) demonstraram o mesmo sinal. Destes 5, somente um já apresentava o sinal desde antes da iodoterapia.

A coleta de saliva ocorreu nos momentos M1, M2 e M3. Entretanto os dados não estão integralmente completos, ou seja, não foi possível fazer a coleta e análise salivar em todos os momentos, para todos os pacientes incluídos. Isso ocorreu devido à dificuldade de contato com os pacientes residentes em outras cidades e à falha no equipamento de cintilografia, impossibilitando o acesso ao paciente para a coleta da amostra neste momento. Assim, nos momentos M1 e M2 foram coletados dados de todos os pacientes, porém no M3 apenas 17 pacientes foram abordados.

O conjunto de dados das variáveis dependentes seja, fluxo salivar, concentração salivar de cálcio e concentração salivar de fosfato não apresentaram aderência à distribuição normal, portanto fez-se necessária a utilização de métodos estatísticos não-paramétricos.

5.1 Análise do fluxo salivar em M1, M2 e M3

Os dados foram categorizados em fluxo salivar normal (quando acima de 0,7 ml/min) ou hipossalivação (quando abaixo de 0,7 ml/min)^(47,61,62). Os valores média e desvio padrão do fluxo salivar estimulado encontrados em M1 foi $1,07 \pm 0,78$ ml/min, em M2 foi $1,02 \pm 0,67$ ml/min, em M3 foi $0,91 \pm 0,84$ ml/min. Segue a tabela 4 com os valores mínimo, mediana, máximo, média, desvio padrão e coeficiente de variação do fluxo salivar no momento 1, 2 e 3.

Tabela 4 – Valores mínimo, mediana, máximo, média, desvio padrão e coeficiente de variação do fluxo salivar dos pacientes incluídos na amostra no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.

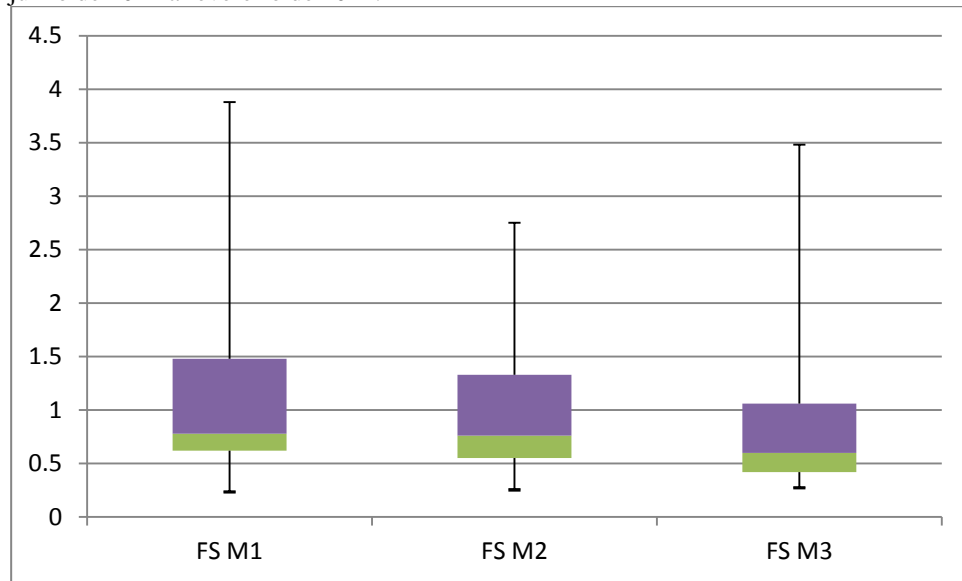
	FS M1	FS M2	FS M3
Mínimo	0,24	0,26	0,28
Mediana	0,78	0,76	0,6
Máximo	3,88	2,75	3,48
Média	1,07	1,02	0,91
DPadrão	0,78	0,67	0,84
CV%	72,89	65,68	92,30

DPadrão – Desvio padrão; CV% - coeficiente de variação.

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao se comparar os valores de fluxo salivar nos três momentos analisados, pelo teste Wilcoxon, obtiveram-se os valores $p=0,267$ (M1XM2); $p=0,776$ (M1XM3); $p=0,276$ (M2XM3) não permitindo afirmar que existam diferenças estatisticamente significante. Segue o gráfico 2 mostrando a variação do fluxo salivar no momento 1, 2 e 3.

Gráfico 2 – Variação do fluxo salivar dos pacientes incluídos na amostra no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.



Fonte: Dados da pesquisa.

O valor típico (mais frequente) do FS em M1 oscilou entre 0,78 e 1,07 ml/min, já em M2 entre 0,76 e 1,02 ml/min e em M3 entre 0,60 e 0,91 ml/min. Considerando o valor que determina hipossalivação ($FS \leq 0,7$ ml/min) para saliva estimulada pode-se dizer que o grupo apresentou-se dentro da faixa de normalidade em M1 e M2, entretanto para M3 isto não pode ser observado, pois o intervalo de valores típicos incluiu indivíduos com hipossalivação. No primeiro momento obtivemos 13 pacientes (35%), no segundo momento, 15 pacientes (40%) e no terceiro momento, 10 pacientes (27%) com hipossalivação.

Quanto à dispersão dos dados tem-se uma variação entre 0,24 e 3,88 ml/min em M1, ou seja, o maior valor é cerca de 16 vezes maior que o menor valor, indicando uma grande dispersão. Situação semelhante é encontrada em M2 onde a variação é de 0,26 a 2,75 ml/min, ou seja, o maior valor é cerca de 10 vezes maior que o menor valor, e também em M3, onde a variação é de 0,28 a 3,48 ml/min, ou seja, o maior valor é cerca de 12 vezes maior que o menor valor.

Avaliando individualmente cada paciente nos momentos 1 e 2 podemos observar que 20 destes (54%) apresentaram redução do fluxo salivar, enquanto em 10 pacientes (27%) ocorreu aumento deste fluxo (para esta análise considerou-se como redução ou aumento do fluxo salivar uma variação de pelo menos 10%). Daqueles que diminuíram o fluxo salivar após a iodoterapia (M2), 10 (58%) voltaram a apresentar o fluxo salivar inicial e 7 pacientes (41%) permaneceram com redução, na análise 7 dias após o término do tratamento (M3).

5.2 Análise de cálcio salivar em M1, M2 e M3

Os valores média e desvio padrão dos níveis de cálcio encontrado em M1 foi $3,08 \pm 1,83$ mg/dL, em M2 foi $2,17 \pm 1,42$ mg/dL e em M3 $3,14 \pm 1,55$ mg/dL. Segue a tabela 5 com os valores de mínimo, mediana, máximo, média, desvio padrão e coeficiente de variação dos níveis de cálcio na saliva.

Tabela 5 - Variação dos níveis de cálcio salivar nos pacientes incluídos na amostra no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.

	Ca M1	Ca M2	Ca M3
Mínimo	0,26	0,81	1,16
Mediana	2,73	2,37	3,14
Máximo	9,78	6,12	7,86
Média	3,08	2,17	3,14
Dpadrão	1,83	1,42	1,55
CV%	59,41	65,43	49,36

DPadrão – Desvio padrão; CV% - coeficiente de variação.

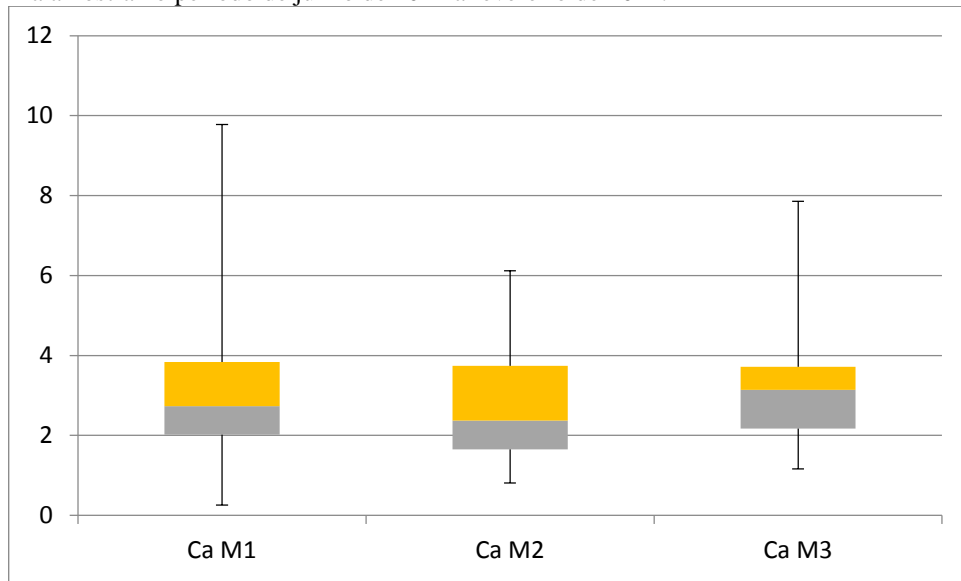
Fonte: Dados da pesquisa.

Ao se comparar os valores de cálcio salivar nos três momentos analisados, pelo teste Wilcoxon, obtiveram-se os valores $p=0,023$ (M1XM2); $p=0,868$ (M1XM3) e $p=0,554$ (M2XM3), permitindo afirmar que existe diferença estatística significativa entre os momentos M1 e M2.

Quanto à dispersão dos dados tem-se uma variação entre 0,26 e 9,78 mg/dL em M1, ou seja, o maior valor é cerca de 37 vezes maior que o menor valor, indicando uma grande dispersão. Em M2 a variação avaliada é de 0,81 a 6,12 mg/dL, ou seja, o maior valor é cerca de 7 vezes maior que o menor valor. Em M3, a variação é de 1,16 a 7,86 mg/dL, ou seja, o maior valor é cerca de 6 vezes maior que o menor valor.

Segue o gráfico 3 com a variação dos níveis de cálcio salivar nos momentos 1, 2 e 3.

Gráfico 3 - Variação dos níveis de cálcio salivar no M1, M2 e M3 de pacientes incluídos na amostra no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.



Fonte: Dados da pesquisa.

5.3 Análise de fosfato salivar em M1, M2 e M3

Os valores média e desvio padrão dos níveis de fosfato encontrado em M1 foi $15,21 \pm 6,23$ mg/dL, em M2 foi $12,27 \pm 5,5$ mg/dL e em M3 $13,37 \pm 4,87$ mg/dL. Segue a tabela 6 com os valores de mínimo, mediana, máximo, média, desvio padrão e coeficiente de variação dos níveis de fosfato na saliva.

Tabela 6 – Valores mínimo, mediana, máximo, média, desvio padrão e coeficiente de variação dos níveis de fosfato salivar dos pacientes incluídos na amostra no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.

	P M1	P M2	P M3
Mínimo	5,34	3,38	6,23
Mediana	13,82	11,62	13,47
Máximo	32,93	31,62	23,78
Média	15,21	12,27	13,37
DPadrão	6,23	5,5	4,87
CV%	40,95	65,43	49,36

DPadrão - Desvio padrão; CV% - Coeficiente de variação.

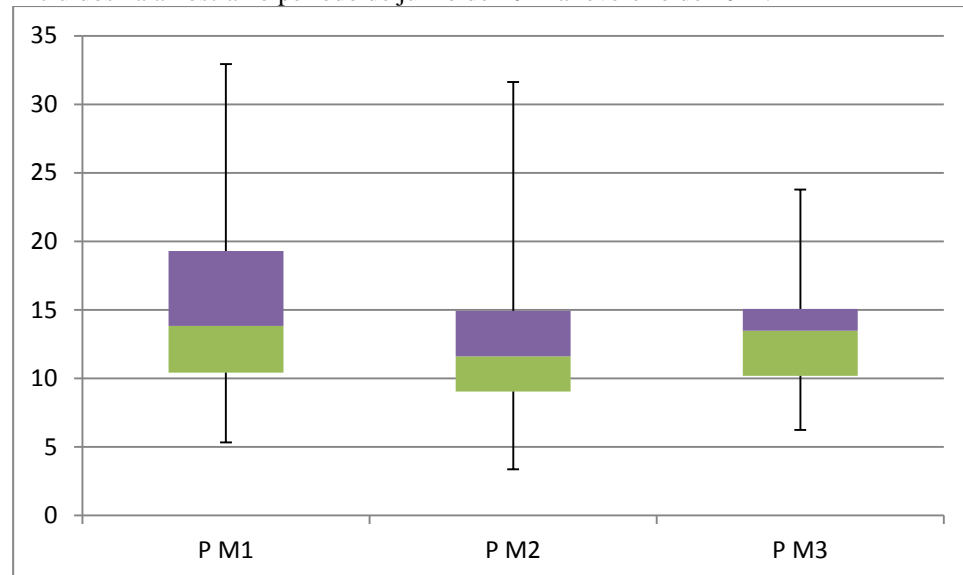
Fonte: Dados da pesquisa.

Ao se comparar os valores de fosfato salivar nos três momentos analisados, pelo teste Wilcoxon, obtiveram-se os valores $p=0,018$ (M1XM2); $p=0,309$ (M1XM3) e $p=0,193$

(M2XM3), permitindo afirmar que existe diferença estatística significativa entre os momentos M1 e M2.

Quanto à dispersão dos dados tem-se uma variação entre 5,34 e 32,93 mg/dL em M1, ou seja, o maior valor é cerca de 6 vezes maior que o menor valor, indicando uma grande dispersão. Situação semelhante é encontrada no M2 onde a variação é de 3,38 a 31,62 mg/dL, ou seja, o maior valor é cerca de 9 vezes maior que o menor valor, e também no M3, onde a variação é de 6,23 a 23,78 mg/dL, ou seja, o maior valor é cerca de 3,8 vezes maior que o menor valor. Segue o gráfico 4 com a variação dos níveis de fosfato salivar nos momentos 1, 2 e 3.

Gráfico 4 - Variação dos níveis de fosfato salivar no M1, M2 e M3 dos pacientes incluídos na amostra no período de junho de 2012 a fevereiro de 2014.



Fonte: Dados da pesquisa

6 DISCUSSÃO

A importância deste estudo está relacionado com o efeito da iodoterapia sobre a função salivar e o possível comprometimento da fisiologia do sistema estomatognático decorrente da hipossalivação. O estudo foi realizado no Instituto de Cardiologia de Santa Catarina, onde fizemos a coleta da saliva para comparar, por meio de sialometria, a quantidade de fluxo salivar nos 3 momentos e também a concentração de fosfato e cálcio.

A distribuição da amostra de acordo com o gênero manteve o padrão encontrado na população, onde esta neoplasia maligna atinge três vezes mais mulheres do que homens⁽¹⁾. Neste estudo, este valor foi de 83,78% para o gênero feminino e 16,22% para o gênero masculino. Todos os pacientes apresentaram o mesmo tipo histológico, ou seja, carcinoma papilífero com variante folicular, único com indicação para a terapia com iodo⁽¹⁹⁾.

A diminuição da secreção salivar é chamada hipossalivação. Nesta pesquisa utilizamos como parâmetro valores acima de 0,7 ml/min para fluxo salivar normal e valores abaixo de 0,7ml/min para hipossalivação^(47,61,62,63,64). Contudo, há quem admita fluxo salivar normal para volumes maiores que 0,5ml/min^(65,66,67). Nesta pesquisa optamos por utilizar o ponto de corte de 0,7ml/min, pois é o mais utilizado na literatura.

O teste aplicado à amostra de pacientes portadores de câncer da tireoide não permitiu afirmar que existiu diferença estatisticamente significativa comparando o fluxo salivar no M1XM2, M2XM3 e M1XM3. Embora não exista diferença entre os momentos, não podemos descartar o fato de que comparando o M1 com o M2, 54% (20) dos pacientes tenha tido uma queda do fluxo salivar, e analisando o M2 com o M3 podemos constatar uma queda em 41% (20) dos pacientes. Comparando o M1XM2XM3, pode-se observar que 7 dias após a iodoterapia, 10 pacientes retornaram ao valor inicial. Logo sugere-se que 10 pacientes eliminaram mais rapidamente o iodo radioativo presente no organismo e retornaram ao seu fluxo salivar inicial já no momento 3 e os 10 restantes eliminaram mais lentamente (após o momento 3).

Esta queda do fluxo salivar, de acordo com a literatura, pode ser explicada já que as glândulas salivares são radiosensíveis^(36,37) e quando expostas a radiação ionizante têm sua função afetada, podendo resultar em complicações orais⁽⁴⁹⁾. Embora não existam estudos sobre o efeito do iodo nas células das glândulas salivares, sabe-se que na tireóide pode gerar necrose e edema das células epiteliais⁽⁶⁸⁾.

A inexistência de diferença estatística pode ter ocorrido principalmente devido à grande variabilidade da amostra. Não podemos deixar de levar em consideração também que,

durante o segundo momento o paciente estava em isolamento absoluto não permitindo o acesso do pesquisador ao paciente, que então realizava a coleta sozinho. Logo, não se pode afirmar que os procedimentos de estimulação (utilização do mordente de silicone) e tempo de coleta foram realizados corretamente, embora tenham recebido instruções por telefone nos minutos que antecederam esta coleta, podendo então ter comprometido a confiabilidade da amostra no momento 2.

Ao se comparar os valores de cálcio e fosfato nos três momentos, o teste aplicado permitiu afirmar que existiu diferença estatisticamente significativa entre o M1 e M2. O valor da média da concentração dos íons cálcio variou de 3,08 mg/dL no M1 para 2,17 mg/dL no M2 e dos íons fosfato variou de 15,21 mg/dL no M1 para 12,27 mg/dL no M2, podendo se observar em ambos uma queda após o tratamento com iodo radioativo. De acordo com a literatura, os íons cálcio variam diretamente de acordo com o fluxo salivar ⁽⁴³⁾, ou seja, com a diminuição do fluxo salivar ocorre diminuição da concentração do cálcio. Para o fosfato, ocorre o inverso ⁽³²⁾. Assim, com a diminuição do fluxo salivar, esperava que houvesse um aumento na concentração do fosfato, o que não foi observado nesta pesquisa.

A queda dos íons fosfato pode ser explicada parcialmente pela mudança na alimentação do paciente, já que durante os 30 dias que antecedem o tratamento com iodo radioativo alguns alimentos ricos em fosfato não devem ser consumidos, como gema do ovo, peixes de água salgada, frutos do mar, queijo, aipo e derivados de leite. Essa abstinência pode explicar, pelo menos em parte, a redução do fosfato salivar no momento 2. A normalização dos níveis dos íons cálcio e fosfato no momento 3, pode ser explicada devido a eliminação do iodo radioativo no período de 7 dias entre o momento 2 e o momento 3, já que é recomendado aos pacientes que neste período façam a utilização de suco de limão para estimular a produção de saliva e então eliminar mais rapidamente o iodo radioativo ainda presente no organismo, reduzindo os danos às glândulas salivares.

No entanto concentrações adequadas dos íons cálcio e fosfato são extremamente importantes para a saúde bucal, pois durante um processo cariioso a menor concentração desses íons diminui a eficácia do processo de remineralização dental e alta concentração garante trocas iônicas direcionadas à superfície dos dentes, estabilizando o pH e resultando na neutralização de ácidos bacterianos. Logo, sugere-se que no momento 2 os pacientes estão mais propícios a cárie do que no momento 1. A normalização parcial dos níveis de cálcio e fosfato 7 dias após a iodoterapia contribui para a transitoriedade desse período a que estão submetidos a um maior risco à cárie. Não avaliamos o real efeito desse maior risco à cárie,

pois não tivemos acesso ao paciente por um período maior de tempo (posterior aos 7-10 dias pós iodoterapia).

Portanto analisando o efeito da iodoterapia na função salivar em pacientes portadores de câncer da tireoide, observamos que é de grande importância que o paciente tenha um acompanhamento por um cirurgião dentista antes e após tratamento com iodo radioativo. Este profissional, antes do início do tratamento, poderá prescrever o uso de saliva artificial, orientar ingestão de uma maior quantidade de líquidos durante e após a iodoterapia, enfatizar a importância da estimulação salivar com limão (pois acelera o processo de eliminação do iodo, reduzindo as chances de maiores danos as glândulas salivares), orientar sobre higiene bucal e realizar a remoção de focos infecciosos e traumáticos que possam, associados à hipossalivação, contribuir para uma piora na saúde bucal. Após o tratamento, o paciente deve ser avaliado quanto às possíveis complicações locais (candidíase, sensibilidade dentinária e cáries) e, em caso de hipossalivação ou xerostomia reforçar o uso de saliva artificial e ingestão de líquido. Assim, aqueles pacientes que seguirem todas as recomendações do cirurgião dentista poderão ter os efeitos deletérios da hipossalivação pós iodoterapia amenizados ou presentes por um período de tempo menor.

7 CONCLUSÃO

Neste estudo concluímos que:

- Não existiu diferença comparando o fluxo salivar estimulado nos três momentos, embora podemos observar em 54% houve redução comparando o fluxo salivar 30 dias antes do tratamento (M1) e logo após (M2).
- Houve uma queda nos níveis de cálcio e fosfato imediatamente após a iodoterapia podendo contribuir para um aumento no risco de cárie nesse período;
- Não foram detectadas lesões bucais nos pacientes em qualquer um dos momentos avaliados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SIPOS, J. A. MAZZAFERRI, E.L. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. **Clin Oncol.** v.22, n.6, p 395-404, Aug. 2010.
2. REIS, D.S.M. et al. Thyroid cancer in Goiânia: descriptive analysis on the population based from 1988 to 2003. **Rev. Bras. Cir. Cabeça e Pescoço**, v.37, n2, p.62-66, abril. 2008.
3. World Health Organization. The World Health Report 1998: Life in the 21st century a vision for all. Geneva: WHO; p.61-111, 1998.
4. ROSSING, M. A. et al. Reproduce factors and risk of papillary thyroid cancer in women. **J. Epidemiol.** v.151 n.8 p.765-772, 2000.
5. BRASIL. Ministério da saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: Instituto do Câncer, 2012.
6. BRASIL. Ministério da saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2014 Incidência de Câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: Instituto do Câncer, 2014.
7. MARIGO, C. Epidemiologia. In: Estratégias para o controle de câncer. São Paulo: **Fund. Onco. centro de São Paulo.** p. 20-29, 1994.
8. KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C..**Robbins pathology bases of disease.** 7ed .Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
9. ROSA, J. C. da, ROMÃO, L. A. **Glândula Tireoide:** Funções e disfunções: Diagnóstico e Tratamento. 2. ed. São Paulo: Lemos, 2005.
10. RODRÍGUEZ, G. O. Cáncer del tiroides / Thyroid neoplasm. **Gac. Med.** Caracas. v.109, n.4, p.468-487, 2001.
11. GUARDIA, G. E. et al. Panorámica diagnóstica y terapêutica Del cáncer de tiroides en Camagüey / Diagnostic and therapeutic panorama of thyroid cancer in Camagüey. **Rev Cuba Cir.** v. 40 n. 4 p.263-267, 2001.
12. VALENCIAGA, R. J. L. et al. Thyroid cancer in Cuba: a 14-year study. **Rev Cuba Endocrinol.** v.16 n.3, 2005.
13. HERTER, N. T. Câncer da tireoide. **Rev. Méd. S. Casa.** v.2 n.4 p.336- 342, 1991.
14. LOPEZ, L. J. A. HUTADO, L. M. ZALDIVAR, R.F. SOTO, A. M. V. Frequency of the thyroid pathology. **Rev. Med. Hosp. Gen. Mex.** v.64 n. 3 p.137-142, 2001.
15. WARD, L. S. MACIEL, R. M. B. BISCOLLA, R. M. B. Câncer diferenciado de tireóide: tratamento. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, São Paulo, 2006. Disponível em <www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/13-CancerDifere.pdf> Acesso em: 16 jan.2014.
16. LIVOLSI, V. A. BALOCH, Z.W. Follicular neoplasms of the thyroid: view, biases, and experiences. **Adv. Anat. Pathol.** nov.v. 11 n. 6 p. 279-287, 2004.
17. ARANHA, F. L. Bioquímica odontológica. São Paulo: SARVIER , 2002. 116 p.

18. CAMBOIM, D. C. and et al. Papillary thyroid carcinoma associated to hashimotos thyroidities: frequency and histopathological aspects. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v. 45 n. 1 p. 75-82, fev. 2009
19. MAZZAFERRI, E. L. KLOSS, R. T. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. **J. Clin. Endocrinol Metab.**v. 86 n.4 p.1447 – 1463, 2001.
20. BRASIL. Ministério da saúde. Instituto Nacional do Câncer. Thyroid cancer. **Rev. Bras. de Canc.** v. 48 n.2 p,181-185,2002.
21. dos Santos, L.R. M. Thyroid câncer: Symptoms, Diagnosis and treatment. **Rev. Bras. Cir. Cabeça e Pescoço**, v.34, n.2, maio/dez 2005.
22. ALMEIDA, P. J. KOWASKI, L. P. Pilocarpine used to treat xerostomia in patients submitted to radioactive iodine therapy: a pilot study. **J. Braz. of Othor.** v.76 n.5, 2010.
23. GOLBERT, L. WAJNER, S. M. ROCHA, A. MAIA, A. L. GROSS, J. L. Carcinoma Diferenciado de Tireoide: avaliação inicial e acompanhamento. **Arq. Bras. Endocrinol Metab.** v.48 n.5 p.701-710, 2005.
24. MIDDENDORP, M. GRUNWALD F. Update on recent developments in the therapy of differentiated thyroid cancer. **Semin. Nucl. Med.** Mar. v.40 n.2 p.145-152, 2010.
25. PACINI, F. Thyroid cancer in children and adolescents. **J. Endocrinol invest.** v. 25 p.572-573,2002.
26. General Congresso of Nuclear Energy; Rio de Janeiro; 24-29 apri v.3,1988.
27. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Iodoterapia do carcinoma diferenciado da tireóide. **Rev. Bras. de Canc.** v.48 n.2 p.187-189, 2002.
28. HAYMART, M. R. et al. *Jama.* v.306 p. 721-728, 2001.
29. De NETTO, P. I. et al. Voice and vocal self-assessment after thyroidectomy. **Head Neck.** Dec. v.28 n.12 1106-1114, 2006.
30. MANDEL, S. J. MANDER, L. Radioactive iodine and the salivary glands. **Thyroid.** Mar; v.13 n.3 p.265-271.
31. ALEXANDER C et al. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. **J. Nucl. Med.** v.39 n.9 p.1551-1554, Sep. 1998.
32. PEREIRA A. C. Odontologia em saúde coletiva: planejando ações e promovendo saúde. Porto Alegre: Artmed, 2003. 438p.
33. Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. Jul/ Aug. v.94 n.4 p.557-564, 1999.
34. KATCHBURIAN, E. ARANA, V. Histologia e embriologia oral. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara. Koogan; 2004.
35. MANDEL, S. J. MANDEL, L. Radioactive Iodine and the Salivary Glands. **Thyroid.** v.13 n.3 p.265-271, 2003.
36. MAZZAFERRI E. Carcinoma of the follicular epithelium. Lippicontt. Philadelphia. p. 904-929, 2000.

37. SOSCIA, D. A. et al. Salivary gland cell differentiation and organization on micropatterned PLGA nano fibercraters. *Biomaterials* (2013) 1e12.
38. COOKE, C. AHMEDZAI,S. MAYBERRY,J. Xerostomia a review. *Palliat Med.* v.10 p.284-292, 1996.
39. NEWKIRK, K. A RINGEL, M. D. WARTOFSKY, L. BURMAN K. D. The role of radioactive iodine in salivary gland dysfunction. *J. Throat Nose Ear.*v. 79 n.6 p,460-468, Jun. 2000.
40. BRASIL. Ministério da saúde. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço.** 2a. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2002.
41. FERJERSKOV, O. KIDD, E. Cárie Dentária – Doença e seu tratamento clínico. São Paulo. 2007.
42. SCHUTZEMBERGER, M. E. et al. Biochemical analysis of saliva of subjects with periodontal disease. *Rev. Sul- Bras. Odont.* Rio de Janeiro, v.4, n.1. p.47-52 ,2007.
43. ALVES, C. et al. Atendimento odontológico do paciente com diabetes melito: recomendações para a prática clínica. *R. Ci. Méd. Biol.* Salvador, v.5, n.2, p. 97-110, 2006.
44. ALMEIDA, P. D. V. et al. Saliva composition and functions:a comprehensive review. *J.Comtemp Dent. Pract. Cincinnati*, v.9,n.3, p.72-80. 2008.
45. LAINE, M. PIENIHAKKINEN, K. LEIMOLA V. R. The effect of repeated sampling on paraffin-stimulated salivary flow rates in menopausal women. *Arch. Oral Biol.* Jan;v.44 n.1 p.93-95, 1999.
46. HUMPHREY,S.P.;WILLIAMSON R.T. A review of saliva: normal composition, flow and function. *J. Protsthet. Dent.* New York, v.85, p.162-169, 2001.
47. TÁZIA O.O **protocolo de atendimento clínico para prevenção, controle e tratamento da halitose.** São Paulo: Saúde Bucal. 2000
48. NAGLER, R. M. BAUM,B. J. FOX, P. C. Long-term salivary effects of single-dose head and neck irradiation in the rat.*Arch Oral Biol.* v.43 n.4 p.297-303, Apr. 1998.
49. NAGLER R.M, Baum BJ, Miller G, Fox PC. Long-term salivary effects of single dose head and neck irradiation in the rat. *Arch Oral Biol.* 1998a; 43: 297-303.
50. VAN NOSTRAND, D. NEUTZE, J. A. ATKINS, F. Side effects of rational dose idine 131 therapy for metastatic well differential thyroid carcinoma. *J. Nucl. Med.* v. 27 n.15 p. 1519-1527, 1986.
51. GOMES, R. T. NAVES, M. D. do CARMO, M. A. V. de AGUIAR, M. C. F. Sialodinite: revisão de literature sobre a etiologia, o diagnostic e o tratamento.*Arq. Odontol.* v.46 n.4 p.336-257, 2006.
52. FREITAS, J. E. GROSS, M. D. RIPLEY,S. SHAPIRO, B.Radionuclide diagnosis and therapy of thyroid cancer: current status reports. *Semin. Nucl Med.* v.15 p.106-131, 1985.
53. RIGLER, R.G. SCANLON, P. W. Radiation parotitis from radioactive iodine therapy. *Meet. Clin.* v.30 p.149-153, May.1955.
54. SCHNEVER, L. H. Effect of administration of radioactive iodine in human salivary gland function. *J. Dent. Res.* v.32 p.146.
55. MAZZAFERRI, E. Carcinoma of the follicular epithekium. Philadelphia; Lippincott. P. 904-929, 2000.

56. MANDEL, S. J. MANDEL L. Radioactive Iodine and the Salivary Glands. *Thyroid*. v.13 n.3 p.265-271, 2003.
57. KOSEKI, M. MAKI, Y. MATSUKUBO, T. OHASHI, Y. TSUBOTA, K. Salivary flow and its relationship to oral signs and symptoms in patients with dry eyes. **Oral. Dis.** v.10 n.2 p.75-80, Mar. 2004.
58. NAVAZESH, M. KUMAR, S.K. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. **J. Am. Dent. Assoc.** May; Suppl. v. 139 p. 35-40, 2008.
59. JAIN, M. et al. How Do Age and Tooth Loss Affect Oral Health Impacts and Quality of Life? A Study Comparing Two State Samples of Gujarat and Rajasthan. **J. Dentistry**: p. 135-144. 30 maio 2012.
60. OLIVA, N. E. et al. Quality of life in elderly patients with acute myeloid leukemia: patients may be more accurate than physicians. *Hamatologica, Reggio Calabria, Itália*, v. 96, n. 5, p.696-702, 2011.
61. PAJUKOSKI, H. et al. Salivary flow and composition in elderly patients referred to an acute geriatric ward. **Oral Radiol. Endod.** v. 84, p.265-271, Sept. 1997.
62. FURE, S. Five-year incidence of caries salivary and microbial conditions in 60-70 and 80- year-old Swedish individuals. **Caries Res. Basel.** v.32, p.166-174, 1998.
63. TOGASHI, A. Y.; MONTANHA, F. P.; OLINDA, T. Epidemiological survey on salivary flow rate of the Bauru city population ages ranging from three to ninety years old. **Rev. Fac. Odontol. Bauru.** v.2, p. 47-52, abr-jun. 1998.
64. LIMA, A. A. S. MACHADO, D. F. M.; SANTOS, A. W. dos; GRÉGIO, A. M. T. Sialometric avaluation in elderly individuals. **Rev. Odonto. Cienc.** 19(45): 238-244, jul-set. 2004.
65. OLEINISK, J. C. **Estudio de la saliva por sialometria em personas de laterceraedad institucionalizadas, com y sin xerostomia.** 199. 323f. Tese (Doutorado em Odontologia) – Facultad de Odontologia, Universidad Complutense de Madri, Madrid.
66. SREEBNY, L. M.; VALDINI, A.; BROOK, S. Part I: Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. **Oral. Surg. Oral Med. Pathol. Oral Radiol. Endod.** v.66, p. 451-458,1988.
67. IKEBE, K. et al. Association of salivary flow rate with oral function in sample of community-dwelling older adults in Japan. **Oral. Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** v. 94, p. 184-190, 2002.
68. CALLIARI, L. E. P; MONTE, O; LONGUI, C. A.Utilização do ¹³¹I no tratamento de doença de Basedow- Graves na infância e adolescência. **Arq. Bras. Endocrinol.** São Paulo, v.48, nº 1, fev.2004.

9 APÊNDICES

9.1 APÊNDICE A



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA**

Campus Universitário – Trindade – Fpolis/SC – CEP 88040-370

Fone: (48) 37219473 – Fax: (48)37219542 – email: deptoptl@ccs.ufsc.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado participante,

Todas as informações contidas neste termo foram fornecidas pelo **Prof. Filipe Ivan Daniel** do Departamento de Patologia do CCS/UFSC e tem como objetivo informar sobre o trabalho a ser realizado pelo professor acima e obter uma autorização por escrito para a sua participação espontânea na pesquisa.

O título do trabalho é **"ANÁLISE DO EFEITO DA IODOTERAPIA NA FUNÇÃO SALIVAR EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE TIREOIDE"**.

O(a) Sr(a) está prestes a ser submetido(a) ao tratamento de Iodoterapia. Algumas pesquisas têm relacionado este tratamento a uma redução na produção da saliva, podendo trazer transtornos temporários ou definitivos para sua saúde bucal, como boca seca, infecções e uma maior chance de desenvolver cáries. Este trabalho pretende observar o efeito da Iodoterapia na sua saliva e possíveis repercussões na função bucal, incluindo a capacidade de evitar cáries, analisar cálcio e fósforo e medindo seu grau de acidez (pH).

Assinando este termo o(a) Sr(a) concorda em participar do trabalho permitindo a coleta de saliva, exame bucal e preenchimento de questionário sobre sua saúde bucal em quatro momentos distintos: 45 dias antes da aplicação da Iodoterapia (quando você irá realizar a consulta inicial no Serviço de Medicina Nuclear), no momento da alta hospitalar, 7-10 dias após a Iodoterapia (quando você retornará ao Serviço para realizar a cintilografia) e 6 meses após o tratamento.

Todos os dados coletados serão confidenciais e sua privacidade será sempre respeitada. Os procedimentos não lhe causarão qualquer prejuízo ou desconforto. O Sr(a) tem a garantia que receberá respostas ou esclarecimentos a todas as suas perguntas sobre os assuntos relacionados ao trabalho, por meio do contato com o pesquisador, de segunda à sexta-feira, na sala dos professores do Departamento de Patologia (sala nº 13) do CCS/UFSC, nos telefones (48) 3721 5068, (48) 99571448 (telefone celular) ou pelo e-mail: filipedaniel06@gmail.com. O pesquisador assume o compromisso de proporcionar informações atualizadas obtidas durante o estudo.

O Sr(a) tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento, deixando de participar do estudo, sem qualquer represália ou prejuízo, através do contato pelos telefones (48) **37215068** (pesquisador), **32719101** (Comitê de Ética em Pesquisa) ou e-mail filipedaniel06@gmail.com.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu,....., portador do RG:..... e CPF:..... concordo em participar do trabalho: **"ANÁLISE DO EFEITO DA IODOTERAPIA NA FUNÇÃO SALIVAR EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE TIREOIDE"**, bem como com a utilização dos dados coletados, desde que seja mantido o sigilo de minha identificação, conforme normas do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos desta Universidade. A minha participação é voluntária podendo ser sustada a qualquer momento.

São José,de de 20.....

Assinatura do participante

9.2 APÊNDICE B- Ficha de coleta de dados

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____

Sexo: () M () F - Raça: () Branca () Negra () Amarela () Outra: _____

D.N.: ___/___/___ Ocupação: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Município: _____

Telefones de contato: _____

Registro Hospitalar: _____

HISTÓRIA MÉDICA PREGRESSA:

() Diabetes () Hipertensão () Síndrome de Sjögren () Radioterapia prévia

() Iodoterapia prévia () Outro câncer – localização: _____

Medicamentos em uso: _____

CÂNCER DE TIREOIDE:

Tipo histológico: _____

Tratamento prévio realizado :

() Cirurgia () Radioterapia () Quimioterapia () Iodoterapia

Serviço responsável pelo diagnóstico: _____

HÁBITOS:

() Não fumante () Fumante – Tempo: ___ anos - Qtde: ___ cigarros/dia

() Ex-fumante Parou há ___ anos - Fumou por ___ anos - Qtde: ___ cigarros/dia

() Não etilista () Etilista - Tempo: ___ anos

() Ex-etilista – Parou há ___ anos - Bebeu por ___ anos

9.3 APÊNDICE C- Coleta de dados

Data: __/__/____-Momento: ____

COLETA DE SALIVA

Fluxo salivar estimulado: _____ mL / 5 minutos = _____ mL/min.

EXAME BUCAL

1. SINAIS CLÍNICOS DE HIPOSSALIVAÇÃO:

- () Saliva escassa
- () Candidíase pseudomembranosa
- () Perda de brilho e umidade da mucosa bucal
- () Aparência da mucosa fina e pálida
- () Fissuração e lobulação do dorso da língua
- () Queilite angular
- () Candidíase eritematosa em palato
- () Candidíase em dorso de língua
- () Aumento do índice de cárie em áreas não susceptíveis (estabelecido por índice de cárie)

2. EXAME DAS GLÂNDULAS SALIVARES:

História de aumento de volume das glândulas salivares maiores durante ou logo após a iodoterapia? () Sim () Não

() Parótida () Direita () Esquerda () Doloroso () Indolor

() Submandibular () Direita () Esquerda () Doloroso () Indolor

Aumento de volume das glândulas salivares maiores? () Sim () Não

() Parótida () Direita () Esquerda () Doloroso () Indolor

() Submandibular () Direita () Esquerda () Doloroso () Indolor

Dificuldade de ordenha das glândulas salivares maiores? () Sim () Não

() Parótida () Direita () Esquerda

() Submandibular () Direita () Esquerda

9.4 APÊNDICE D Figura 1 - Orientações para a coleta da saliva

Espere pelo menos 1 hora após a escovação dos dentes para coletar a saliva;

- 1- Coloque luvas para manusear o conteúdo do envelope;
- 2- Abra o envelope e retire o frasco e o silicone para mastigação;
- 3- Para iniciar, você deve engolir toda a saliva presente na sua boca;
- 4- Coloque o silicone na boca e comece a mastigá-lo. Neste momento, comece a contar o tempo de 5 minutos;
- 5- Vá cuspidando no pote a saliva que for sendo produzida;
- 6- Quando terminar os 5 minutos, cuspa todo o resto, inclusive o silicone, no pote;
- 7- Feche bem o pote e coloque imediatamente no congelador da geladeira.



Em caso de dúvidas, você poderá ligar, a cobrar, para os seguintes telefones:

xxxxxxx, falar com Luiza

Ou xxxxxxxx ,falar com Filipe.

10 ANEXOS

10.1 ANEXO A - Aprovação CEP



ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

São José, 20 de dezembro de 2012.

PARECER CONSUBSTANCIADO - Nº 146/2011

IDENTIFICAÇÃO:

Título do Projeto: "Análise do efeito da iodoterapia na função salivar em pacientes portadores de câncer de tireóide".

Pesquisador Responsável: Filipe Ivan Daniel

Data da Avaliação pelo CEP: 20 de dezembro de 2011

Centro de Pesquisa: Instituto de Cardiologia de Santa Catarina

OBJETIVOS DO ESTUDO:

Avaliar o efeito da iodoterapia sobre a função salivar e o possível comprometimento da fisiologia do sistema estomatognático decorrente da hipossalivação.

Comparar, por meio de sialometria, a produção salivar em repouso e estimulada, antes e após a aplicação da iodoterapia; Comparar, por meio de pHmetria, a capacidade tampão da saliva antes e após a aplicação da iodoterapia;

Detectar possíveis lesões bucais decorrentes da iodoterapia e relacioná-las com o grau de alteração salivar; Detectar possível redução da qualidade de vida relacionada à saúde bucal, após a iodoterapia.

SUMÁRIO DO PROJETO:

O projeto de pesquisa submetido à apreciação do Comitê de Ética em

Pesquisa com Seres Humanos e do Colegiado do Departamento de Patologia da UFSC.

MATERIAL APRECIADO PELO CEP:

- Folha de Rosto para Pesquisas Envolvendo Seres Humanos
- Currículo do Pesquisador Principal
- Cópia Impressa do Projeto de Pesquisa
- Orçamento da Pesquisa
- Cronograma da Pesquisa
- Declaração do Pesquisador
- TCLE
- Cópia Digital (CD) do projeto de pesquisa

PARECER DO CEP:

	Não Aprovado
	Aprovado e encaminhado o protocolo ao CONEP para apreciação (Resolução 196/96)
X	Aprovado e encaminhado os dados ao CONEP para registro (Resolução 196/96)
	Com pendência

ATENÇÃO

O Pesquisador compromete-se a cumprir a Resolução 196/96 do CNS e demais resoluções do âmbito de Pesquisas envolvendo Seres Humanos. O CEP do Instituto de Cardiologia solicita, além do relatório final, apresentação de relatório trimestrais do andamento da pesquisa. O pesquisador deve apresentar ao CEP e aos sujeitos da pesquisa o seu resultado, bem como torná-lo público independente de resultados positivos ou negativos.

Coordenador do CEP:

Amândio Rampinelli

Ass: _____

Comitê de Ética em Pesquisa
 C. d. ng. 'de Santa Catanna
 Instituto de r Súde de Santa Catarina

