



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Terapêutica com iodo-131 e a sua expressão na cavidade oral

Inês Eira Pereira

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 31 de agosto de 2022



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Inês Eira Pereira

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Terapêutica com iodo-131 e a sua expressão na cavidade oral

Trabalho realizado sob a Orientação de Professor Doutor José Manuel Barbas do
Amaral

Declaração de Integridade

Eu, Inês Eira Pereira, estudante do Curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho intitulado: Terapêutica com iodo-131 e a sua expressão na cavidade oral, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Gandra, 31 de agosto de 2022

Agradecimentos

Aos meus pais, os meus pilares, as pessoas mais importantes da minha vida, por todo o apoio incondicional, por me acompanharem e acreditarem sempre em mim. Por todas as palavras de conforto e incentivo.

Ao meu namorado e meu melhor amigo, por me ter acompanhado ao longo destes últimos 5 anos, por todo o companheirismo, força, motivação e compreensão. Por ter sempre a palavra certa, no momento certo.

Um enorme agradecimento ao meu orientador, Professor Doutor José Manuel Barbas do Amaral, por todo o conhecimento transmitido, por toda a paciência, disponibilidade, apoio e dedicação, o meu muito obrigada.

À minha binómia deste quinto e último ano, pela amizade, apoio, cumplicidade e entreaajuda.

Aos meus colegas, que partilharam comigo esta caminhada de 5 anos e por todos os momentos que vivemos juntos.

Finalmente, quero agradecer a todos os meus professores, por tudo aquilo que me transmitiram ao longo deste percurso.

Comunicações Científicas em Congresso na Forma de Poster



Resumo

Introdução: Ao longo dos últimos anos, o número de casos de cancro tem vindo a aumentar, incluindo o cancro da tiroide. Portanto, existe um maior número de terapêuticas com I-131 a serem realizadas. Sabendo que o I-131 não é apenas captado pela tiroide e tendo em conta que o mesmo apresenta uma semivida biológica relativamente longa, é de extrema importância a compreensão dos efeitos que este pode provocar na cavidade oral.

Objetivos: Analisar e identificar os efeitos da terapêutica da tiroide com I-131 na cavidade oral, avaliando a necessidade de acompanhamento médico-dentário e eventuais cuidados a ter.

Material e Métodos: Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed em fevereiro de 2022, por um período de 10 anos.

Resultados: A pesquisa inicial resultou na identificação de 82 artigos. 50 foram eliminados pela leitura do título e resumo, por não obedecerem aos critérios de elegibilidade. Apenas 32 artigos foram designados para a segunda fase de seleção, através da avaliação do texto completo. Após a leitura na íntegra foram selecionados 21 artigos.

Conclusão: De acordo com os resultados, algumas das reações adversas causadas pelo tratamento com I-131 são xerostomia/hipossalivação e sialoadenite. A cintilografia e a TC com/sem contraste, demonstraram ser técnicas eficazes no diagnóstico de disfunção das glândulas salivares. Tendo em consideração que nem todas as reações adversas se verificam no imediato da terapêutica, no futuro, será necessário a realização de mais estudos a longo prazo que contemplem uma monitorização da cavidade oral.

Palavras-chave: "Radioiodo", "iodo-131", "I-131", "tiroide", "cavidade oral".

Abstract

Introduction: Over the last few years, the number of cancer cases has increased, including thyroid cancer. Therefore, there is a greater number of therapies with I-131 to be performed. Knowing that I-131 is not only taken up by the thyroid and taking into account that it has a relatively long biological half-life, it is extremely important to understand the effects it can cause in the oral cavity.

Objectives: To analyze and identify the effects of thyroid therapy with I-131 in the oral cavity, evaluating the need for medical and dental follow-up and possible care to be taken.

Material and Methods: The search was carried out in the PubMed database in February 2022, for a period of 10 years.

Results: The initial search resulted in the identification of 82 articles. 50 were eliminated by reading the title and abstract, as they did not meet the eligibility criteria. Only 32 articles were designated for the second phase of selection, through full text evaluation. After reading in full, 21 articles were selected.

Conclusion: According to the results, some of the adverse reactions caused by the treatment with I-131 are xerostomia/hyposalivation and sialoadenitis. Scintigraphy and CT with/without contrast have been shown to be effective techniques in the diagnosis of salivary gland dysfunction. Considering that, not all adverse reactions occur immediately after therapy. In the future, further long-term studies will need to be carried out that include monitoring of the oral cavity.

Keywords: "Radioiodine", "iodine-131", "I-131", "thyroid", "oral cavity".



ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
2.1. Objetivo Principal	3
2.2. Objetivos Secundários	3
3. MATERIAL E MÉTODOS	4
3.1. Protocolo desenvolvido	4
3.2. Foco da Questão PICO	4
3.3. Questão PICO	4
3.4. Estratégia de Pesquisa	4
3.5. Termos de Pesquisa	4
3.6. Critérios de Inclusão	5
3.7. Critérios de Exclusão	5
3.8. Seleção dos estudos	5
4. RESULTADOS	6
4.1. Resultados da pesquisa	6
4.2. Características dos estudos	8
4.3. Extração de dados	8
5. DISCUSSÃO	13
5.1. Sintomatologia resultante da terapêutica com I-131	13
5.2. Sialoadenite Induzida por I-131	16
5.3. Sialoendoscopia	17
5.4. Cintilografia das glândulas salivares	18
5.5. Efeitos protetores na terapêutica com I-131	20
6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	22
7. CONCLUSÃO	23
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24



Índice de tabelas

Tabela 1 - Tabela da questão PICO	4
Tabela 2 - Resultados obtidos através da expressão de pesquisa	6
Tabela 3 - Tabela de extração de dados	9



Índice de figuras

Figura 1 - Fluxograma de estratégia de pesquisa.....	7
--	---



Lista de abreviaturas

TGO – Tiroglobulina

T₃ – Triiodotironina

T₄ – Tetraiodotironina ou tiroxina

TSH – Hormona estimulante da tiroide ou tirotrófina

I-131 – Iodo radioativo

CDT – Carcinoma diferenciado da tiroide

CPDT – Carcinoma papilar diferenciado da tiroide

TRI – Terapêutica com radioiodo

TC – Tomografia computadorizada

SIIRA – Sialoadenite induzida por iodo radioativo

Bq – Bequerel

mCi - Millicurie

CGS – Cintilografia das glândulas salivares

GP – Glândula parótida

GSM – Glândula submandibular

TMC – Terapêutica médica conservadora

QVRS – Qualidade de vida relacionada com a saúde

1. INTRODUÇÃO

A tiroide, a maior glândula do sistema endócrino, macroscopicamente é constituída por dois lobos, com localização anterior e bilateral em relação à cartilagem tiroideia, na zona da junção da laringe e traqueia (1). Estes dois lobos estão unidos anteriormente e na zona média pelo istmo, situado em posição anterior. Em alguns casos pode existir um terceiro lobo – lobo piramidal – fixado no istmo e com projeção ascendente (1).

Relativamente à estrutura microscópica da tiroide, esta é constituída por dois tipos de células, as foliculares e as parafoliculares. O folículo, unidade elementar desta glândula, é uma estrutura esférica cuja parede é formada por células epiteliais cúbicas, chamadas células foliculares, que produzem hormonas tiroideias. O centro do folículo de estrutura colóide, também denominado de lúmen, é o local de armazenamento das hormonas tiroideias produzidas pelas células foliculares e da proteína tiroglobulina (TGO) (1).

Esta glândula endócrina é responsável pela secreção e produção de hormonas fundamentais para a homeostasia do organismo, a triiodotironina (T_3) e a tetraiodotironina ou tiroxina (T_4) na proporção de 10% de T_3 e 90% de T_4 . A T_3 é a principal hormona responsável pela atividade fisiológica nos tecidos periféricos. Por sua vez, a T_4 funciona como uma pró-hormona T_3 , porque 33% a 40% das hormonas T_4 são convertidas em T_3 . A T_4 é maioritariamente eliminada por via biliar e urinária (1,2). A hormona estimulante da tiroide ou tirotrófina (TSH) produzida pela adeno-hipófise, é responsável pela síntese das hormonas referidas anteriormente. Estas hormonas são compostas por iodo. Atendendo à elevada afinidade da tiroide para o iodo, o iodo radioativo ($I-131$) pode ser utilizado eficazmente na terapêutica de algumas patologias da tiroide, uma vez que, a sua estrutura básica não é significativamente diferente do iodo não radioativo (3).

O $I-131$, um radionuclídeo produzido em reator nuclear, é um isótopo do elemento iodo (número atómico 53), sendo o núcleo constituído por 53 protões e 78 neutrões (4) com um tempo de semivida física de 8,04 dias e que emite simultaneamente dois tipos de

radiação: radiação beta menos, usada principalmente para terapêutica, e radiação gama, utilizada para o diagnóstico médico (5).

Ao longo dos últimos anos, o número de casos de cancro tem vindo a aumentar, incluindo o cancro da tiroide que é o cancro mais comum dos tumores malignos do sistema endócrino e o que apresenta maior índice de mortalidade (6). Dos casos de cancro das glândulas endócrinas, 90% são cancro da tiroide (3). A incidência do cancro da tiroide tem aumentado, pensando-se que este aumento possa estar associado a causas ambientais, nomeadamente a exposição a radiações ou a outros agentes tóxicos (3). O carcinoma diferenciado da tiroide (CDT), que inclui o cancro papilar e folicular, compreende a grande maioria (90%) de todos os casos de cancro tiroideus, apresentando um prognóstico mais favorável do que o medular e os tipos indiferenciados (7). Portanto, existe um maior número de terapêuticas com I-131 a serem realizadas.

Sabendo que o I-131 não é apenas captado pela tiroide e tendo em conta que o mesmo apresenta uma semivida biológica relativamente longa, é de extrema importância a compreensão dos efeitos que este pode provocar na cavidade oral (8).



2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Principal

Analisar e identificar os efeitos da terapêutica da tiroide com I-131 na cavidade oral.

2.2. Objetivos Secundários

Avaliar a necessidade de acompanhamento médico-dentário e eventuais cuidados a ter.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Protocolo desenvolvido

Na elaboração desta revisão sistemática integrativa, foi desenvolvido um protocolo detalhado e de acordo com a declaração PRISMA.

3.2. Foco da Questão PICO

Os critérios aplicados à questão PICO são:

P	<i>Population</i> (População)	Doentes que estão a fazer terapêutica da tiroide com I-131
I	<i>Intervention</i> (Intervenção)	Efeitos do I-131 na cavidade oral
C	<i>Comparison</i> (Comparação)	Pacientes saudáveis e doentes submetidos a terapêutica com I-131
O	<i>Outcomes</i> (Resultados)	Análise de métodos preventivos das reações adversas provocadas por este tipo de tratamento

Tabela 1 - Tabela da questão PICO

3.3. Questão PICO

Foi estabelecida a seguinte questão de acordo com o desenho do estudo, população, intervenção, comparação e resultados.

“Quais são as reações adversas resultantes da terapêutica com I-131 na cavidade oral?”

3.4 Estratégia de Pesquisa

A pesquisa bibliográfica foi realizada na plataforma PubMed até ao dia 28 de fevereiro de 2022. Foi definido um período de 10 anos de inclusão dos estudos.

3.5 Termos de Pesquisa

No intervalo de tempo estabelecido, a pesquisa foi efetuada com os seguintes termos: “Radioiodine”, “Iodine-131”, “I-131”, “Thyroid”, “Oral Cavity”

Para a pesquisa foram agrupadas as palavras-chave com os seguintes operadores booleanos: ("Radioiodine" OR "Iodine-131" OR "I-131") AND "Thyroid" AND "Oral Cavity"

3.6 Critérios de Inclusão

Estabeleceram-se os seguintes critérios de inclusão:

- Artigos em inglês;
- Estudos em humanos;
- Artigos publicados nos últimos 10 anos.

3.7 Critérios de Exclusão

Estabeleceram-se os seguintes critérios de exclusão:

- Artigos de revisão;
- Artigos que não contemplam o tema definido;
- Artigos cujo resumo e/ou título não correspondem aos objetivos.

3.8 Seleção dos estudos

A etapa inicial da seleção dos artigos foi realizada através da leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados. Estudos que não integravam os critérios de elegibilidade foram descartados. Na segunda fase da seleção foram aplicados os mesmos critérios de elegibilidade para os restantes estudos em texto completo.



4. RESULTADOS

4.1. Resultados da pesquisa

A pesquisa inicial resultou na identificação de 82 artigos.

Expressão de pesquisa	Número de estudos obtidos
("Radioiodine" OR "Iodine-131" OR "I-131") AND "Thyroid" AND "Oral Cavity"	82

Tabela 2 - Resultados obtidos através da expressão de pesquisa

Destes 82 artigos, 50 foram eliminados pela leitura do título e resumo, por não obedecerem aos critérios de elegibilidade. Apenas 32 artigos foram designados para a segunda fase de seleção, através da avaliação do texto completo. Após a leitura na íntegra dos artigos, apenas 21 foram selecionados aplicando os critérios de inclusão.

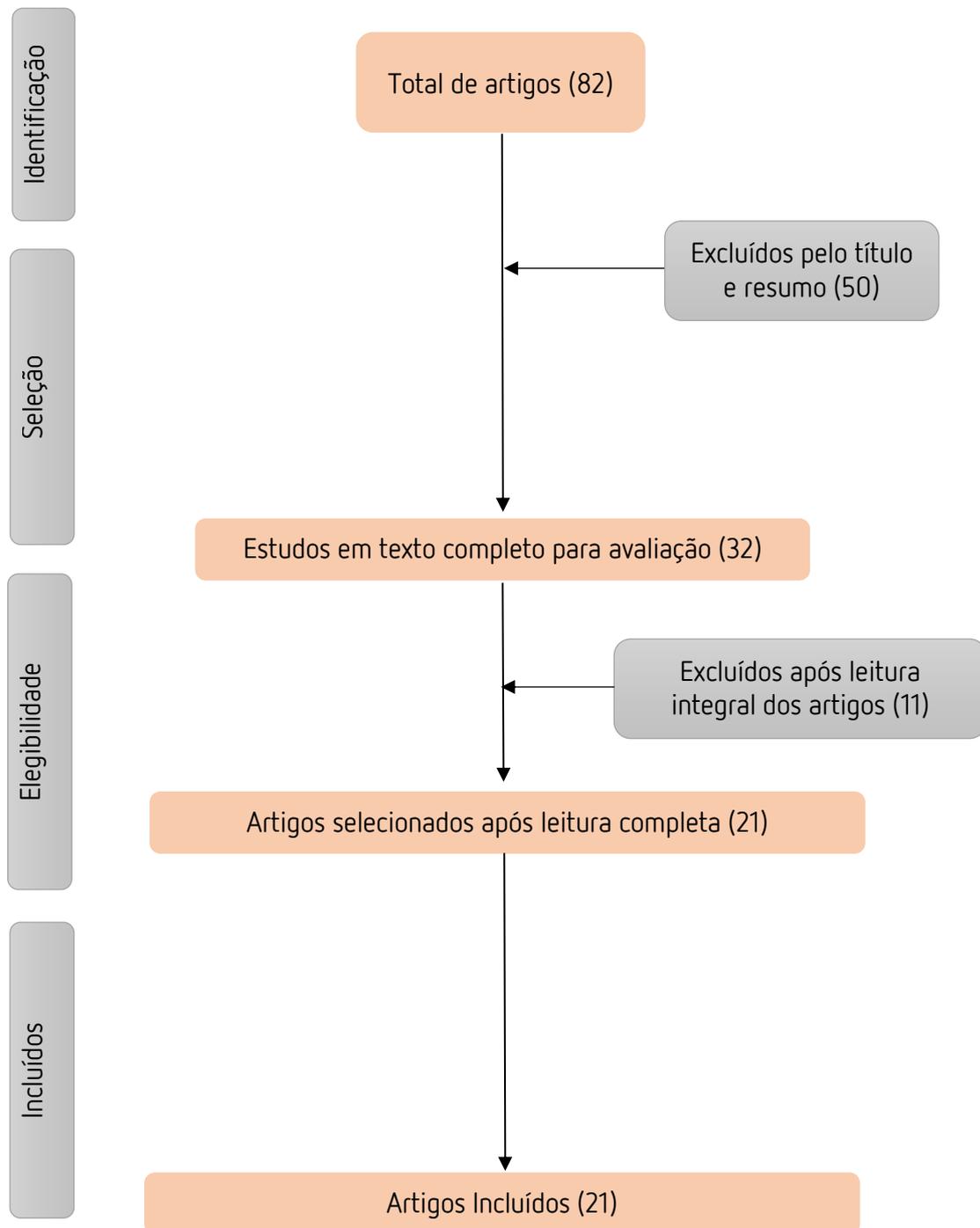


Figura 1 - Fluxograma de estratégia de pesquisa

4.2. Características dos estudos

A pesquisa bibliográfica realizada na base de dados PubMed resultou numa seleção final de 21 artigos em função dos critérios de inclusão e de exclusão. Dos estudos selecionados 4 são estudos observacionais retrospectivos, 2 comparativos prospetivos, 1 clínico longitudinal, 1 observacional prospetivo, 2 de coorte prospetivos, 1 prospetivo longitudinal multicêntrico, 1 observacional comparativo, 2 retrospectivos longitudinais, 1 de coorte retrospectivo, 1 retrospectivo de centro único, 1 prospetivo, 1 observacional, 1 retrospectivo comparativo, 1 prospetivo randomizado e 1 clínico randomizado duplo-cego.

4.3. Extração de dados

Foi desenvolvida uma tabela de extração de dados que resume os pontos mais relevantes de cada estudo utilizado, contendo informações como autor, ano de publicação, tipo de estudo, objetivo, grupo de estudo e resultados/conclusão.

Autores	Tipo de Estudo	Objetivo	Grupo de Estudo	Resultados/Conclusão
Daniel Fl. et al (2018) (9)	Estudo observacional retrospectivo	Avaliar o efeito do I-131 sobre a função salivar e possível comprometimento oral em doentes com carcinoma da tiroide e submetidos a terapêutica com I-131.	37 Doentes submetidos a exame oral na Universidade Federal de Santa Catarina entre junho de 2012 e fevereiro de 2014.	A xerostomia/hipossalivação, disfagia e diminuição da concentração de cálcio/fosfato podem ser consideradas reações adversas precoces do I-131.
Le Roux MK. et al (2020) (10)	Estudo comparativo prospetivo	Avaliar as reações adversas salivares a longo prazo do I-131 após o tratamento para carcinoma papilar diferenciado da tiroide (CPDT) e comparar com a morbilidade a curto prazo na mesma população.	Doentes que realizaram tratamento com I-131 para CPDT entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012, submetidos a questionário padronizado em 2013 e em 2019.	O estudo sugere que uma taxa significativa de doentes recupera das reações adversas salivares da terapêutica com I-131. Como quase 30% dessas remissões ocorreram durante o seguimento tardio, destaca-se a necessidade de um acompanhamento a longo prazo nesses doentes.
Lu L. et al (2016) (11)	Estudo clínico longitudinal	Investigar a prevalência de sintomas a curto prazo em doentes com CDT que receberam tiroidectomia total ou subtotal seguida de terapêutica com I-131.	117 doentes com CDT (115 papilares e 2 foliculares).	As reações adversas a curto prazo após a terapêutica com I-131 para doentes com CDT variaram individualmente; sintomas graves não eram raros, mas geralmente não precisavam de intervenção médica emergente.
Lee HN. et al (2015) (12)	Estudo observacional retrospectivo	Avaliar retrospectivamente os sintomas, imagens de disfunção da glândula salivar e fatores clínicos relacionados em doentes com carcinoma da tiroide com tiroidectomia total seguida de terapêutica com radioiodo (TRI).	164 Doentes submetidos a ultrassonografia da tiroide ou tomografia computadorizada (TC) de pescoço com contraste mais de 6 meses após TRI.	Edema e diminuição do volume salivar foram os sintomas e imagens mais comuns. A dose de TRI foi o único fator com correlação positiva. A dose de TRI deve ser cuidadosamente determinada para minimizar a disfunção da glândula.
Florenzano P. et al (2016) (13)	Estudo observacional prospetivo	Avaliar a frequência e a intensidade dos sintomas precoces e tardios relacionados à administração de I-131 em doentes com CDT.	Doentes com CDT submetidos à tiroidectomia, com ou sem I-131.	Os sintomas relacionados à administração de I-131 são frequentes e geralmente persistem após 6 meses de administração, mesmo quando são administradas doses baixas. Esse facto deve ser considerado ao decidir a administração de I-131, especialmente em doentes de baixo risco, entre os quais o benefício da administração de I-131 é controverso.
da Fonseca FL. et al (2017) (14)	Estudo comparativo prospetivo	Determinar a correlação entre alterações da superfície ocular, xerostomia e alterações na mucosa nasal associadas à radioiodoterapia.	Doentes submetidos à radioiodoterapia (grupo 1) ou não submetidos (grupo 2) avaliados prospectivamente por exames da superfície ocular e filme lacrimal, produção de saliva e endoscopia nasal. Sintomas oculares, nasais e xerostomia foram avaliados através de questionários.	Observou-se piora subjetiva da xerostomia, xeroftalmia, sintomas nasais e alterações da mucosa nasal no grupo 1.

Autores	Tipo de Estudo	Objetivo	Grupo de Estudo	Resultados/Conclusão
Moreddu E. et al (2017) (15)	Estudo de coorte prospetivo	Avaliar a prevalência de sialoadenite induzida por iodo radioativo (SIIRA) e outras reações adversas através de um questionário autoaplicável.	Todos os doentes consecutivos com diagnóstico recém-estabelecido de carcinoma da tiroide que foram tratados com I-131 adjuvante de 1 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2012. 413 doentes enviaram o questionário de volta.	Dada a gama de reações adversas, doentes e médicos precisam de informações sobre a potencial toxicidade do I-131 nas glândulas salivares e intervenções preventivas. Este estudo destacou a elevada taxa de complicações tardias e a necessidade de acompanhamento a longo prazo.
Hesselink ENK. et al (2016) (16)	Estudo prospetivo longitudinal multicêntrico	Avaliar prospectivamente o efeito do tratamento com I-131 de elevada atividade na taxa de fluxo de saliva total estimulada.	67 Doentes com CDT (com pelo menos 18 anos de idade).	A função da glândula salivar é afetada após terapêutica de exérese com I-131 de elevada atividade em doentes com CDT. Portanto, mais ênfase deve ser dada à disfunção da glândula salivar durante o acompanhamento de doentes com CDT que recebem tratamento com I-131 de elevada atividade.
Upadhyaya A. et al (2017) (17)	Estudo observacional comparativo	Avaliar os efeitos da primeira terapêutica com I-131 nas funções das glândulas salivares em doentes com CDT.	36 Doentes com CDT e que receberam 3,7 GBq (100mCi) de I-131 para exérese após tiroidectomia total.	A primeira terapêutica ablativa com I-131 pode prejudicar a captação salivar e a função secretora de doentes com CDT. Não houve associação entre sexo e disfunção das glândulas salivares.
Nabaa B. et al (2012) (18)	Estudo retrospectivo longitudinal	Correlacionar a extensão da disfunção salivar avaliada pela cintilografia das glândulas salivares (CGS) com alterações no volume e atenuação das glândulas salivares na TC sem contraste em doentes pós-operatórios de carcinoma da tiroide tratados com TRI.	40 Doentes com carcinoma da tiroide que foram submetidos a tiroidectomia total e foram tratados com TRI.	A redução do volume das glândulas parótidas (GPs) e glândulas submandibulares (GSMs) e o aumento da atenuação da GP na TC sem contraste podem ser indicadores do grau de disfunção salivar induzida pela TRI.
Geres AE. et al (2015) (19)	Estudo observacional retrospectivo	Avaliar a incidência de SIIRA em doentes com CDT, analisar fatores clínicos e outros relacionados à radioterapia metabólica que podem prever a falta de resposta à terapêutica médica conservadora (TMC) e determinar a eficácia da instilação do esteroide intraductal em doentes com falha à TMC.	52 Doentes com CDT que receberam terapêutica de exérese com I-131 após tiroidectomia total. Os doentes foram submetidos à CGS com ⁹⁹ Tc (10 mCi).	A persistência dos sintomas por mais de 15 dias torna aconselhável a instilação no ducto de Stensen. Este é um método eficaz e seguro para evitar a excisão cirúrgica das glândulas salivares.
Sánchez Barrueco A. et al (2020) (20)	Estudo retrospectivo Longitudinal	Determinar a incidência de SIIRA, analisando os dados epidemiológicos e os fatores relacionados ao tumor e ao tratamento que possam influenciar o desenvolvimento da doença.	197 Doentes que receberam tratamento com I-131 entre 2015 e 2017.	Doses cumulativas mais elevadas de I-131 conferem maior risco de desenvolver sialoadenite. Verificou-se uma relação dose-dependente entre o tratamento com I-131 e a sialoadenite.

Autores	Tipo de Estudo	Objetivo	Grupo de Estudo	Resultados/Conclusão
Prendes BL. et al (2012) (21)	Estudo de coorte retrospectivo	Descrever a experiência do uso de sialoendoscopia terapêutica na SIIRA.	11 Doentes submetidos à sialoendoscopia terapêutica para tratamento da SIIRA após falha no tratamento médico.	A sialoendoscopia é útil para a melhoria dos sintomas devido à SIIRA em doentes refratários à TMC. A sialoendoscopia terapêutica parece proporcionar melhoria efetiva e sustentada dos sintomas na maioria dos doentes deste estudo.
Bulut OC. et al (2018) (22)	Estudo retrospectivo de centro único	Avaliar o impacto da sialoendoscopia na qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) em doentes que sofrem de sialadenite induzida por terapêutica e xerostomia, através da análise dos resultados de dois questionários em doentes antes e três meses após sialoendoscopia.	12 doentes com CDT. Todos os doentes receberam tratamento conservador e sialoendoscopia se não houvesse contra-indicações.	A sialoendoscopia em doentes que sofrem de sialoadenite e xerostomia induzidas pela terapêutica parece ser benéfica ao avaliar o impacto na QVRS. Os parâmetros funcionais medidos pela CGS não mostraram alterações significativas nas cintilografias pós intervenção.
Bhayani MK. et al (2015) (23)	Estudo de coorte prospetivo	Avaliar a sialoendoscopia como tratamento alternativo para a SIIRA e a xerostomia refratária à TMC.	26 Doentes submetidos a sialoendoscopia entre março de 2010 e junho de 2013.	A sialoendoscopia é uma opção de tratamento eficaz para a SIIRA e xerostomia refratária à TMC e ao tratamento clínico. Verificou-se uma melhoria duradoura nos sintomas após a intervenção.
Krčálová E. et al (2020) (24)	Estudo prospetivo	Avaliar objetivamente, através da CGS, se a atividade do I-131 de 3,7 GBq pode causar alterações funcionais importantes nas glândulas salivares.	31 Doentes com CDT tireoidectomizados.	Exérese do remanescente da tiroide com a atividade usual de 3,7 GBq, sem estimulação da glândula salivar (administração de sialagogo) após a administração de I-131, não deteriora a captação da glândula salivar e as funções secretoras. Além disso, os sialagogos iniciais tradicionalmente usados podem ser contraproducentes e devem ser evitados.
Wu JQ. et al (2015) (25)	Estudo observacional	Avaliar a disfunção da glândula salivar induzida por I-131 através de cintilografia quantitativa e verificação das complicações associadas.	368 Doentes com CDT que receberam tratamento para tecido tireoidiano remanescente entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2014 após uma tireoidectomia.	Embora as reações adversas associadas ao tratamento com I-131 fossem aparentes, geralmente eram pequenas e temporárias. No entanto, deve ser dada mais consideração à dosagem cuidadosa de I-131.

Autores	Tipo de Estudo	Objetivo	Grupo de Estudo	Resultados/Conclusão
Maruoka Y. et al (2017) (26)	Estudo observacional retrospectivo	Propor um sistema de pontuação funcional baseado nos achados da CGS que avalia o desenvolvimento da disfunção da glândula salivar secundária à terapêutica com I-131 em doentes com CDT.	279 Doentes com CDT que foram submetidos à CGS após um ou mais tratamentos com I-131, usando 370 MBq de ^{99m} Tc-pertecnetato.	Os resultados funcionais das GPs e GSMs baseados em CGS foram biomarcadores eficazes para avaliar objetivamente a disfunção da glândula salivar, com elevada força de associação com sintomas de xerostomia.
Lv X. et al (2022) (27)	Estudo retrospectivo comparativo	Avaliar as alterações da função das glândulas salivares em doentes com CDT após tratamento com I-131 através de cintilografia quantitativa.	458 Doentes com CDT. A CGS foi realizada para avaliar a função das glândulas salivares antes e após o tratamento com I-131.	Alterações na função das glândulas salivares são mais comuns em mulheres jovens em tratamento para CDT. O comprometimento da função da glândula salivar está correlacionado com o número de tratamentos e a dose cumulativa de I-131.
Hong CM. et al (2014) (28)	Estudo prospetivo randomizado	Avaliar o efeito da massagem da GP na remoção de I-131 na GP.	44 Doentes submetidos a tiroidectomia total seguida de exérese com I-131.	A massagem da GP reduziu a captação de I-131 na GP, e o efeito da massagem da GP por 1 min foi comparável ao da massagem da GP por 2 min. A massagem da GP pode ser aplicada em doentes com carcinoma da tiroide que recebem terapêutica com I-131 para reduzir a disfunção da GP.
Fallahi B. et al (2013) (29)	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Determinar o efeito protetor da vitamina E na disfunção da glândula salivar induzida por radiação em doentes submetidos a tratamento com I-131 para CDT.	36 Doentes com CDT divididos aleatoriamente em 2 grupos: grupo controle e grupo vitamina E.	O consumo de vitamina E pode estar associado a um efeito protetor significativo contra a disfunção induzida por radiação nas glândulas salivares após administração de dose única de I-131 em doentes com CDT.

Tabela 3 - Tabela de extração de dados

5. DISCUSSÃO

5.1 Sintomatologia resultante da terapêutica com I-131

O tratamento do cancro da tiroide geralmente inclui a exérese cirúrgica total ou parcial da tiroide, sendo em alguns casos os doentes submetidos posteriormente ao tratamento com I-131, com o intuito de eliminar células neoplásicas remanescentes não removidas durante a cirurgia, incluindo focos microscópicos e tratamento de metástases. Neste tipo de procedimento, o doente tem de ficar em isolamento total durante 48 h para evitar contaminação ambiental e humana. Contudo, este tipo de tratamento poderá causar reações adversas, tais como, alterações na fala, edema da laringe, disfagia, hipogeusia, sialoadenite, xerostomia e maior suscetibilidade à cárie dentária (9).

Daniel Fl. **et al** (9), efetuaram um estudo com 37 doentes no qual foi realizada a colheita de saliva em três momentos distintos (M1: 30-45 dias antes do I-131, M2: 1-2 dias após I-131 e M3: 7-10 dias após o tratamento). A saliva foi analisada quanto à taxa de fluxo e concentrações de cálcio/fosfato, na qual se verificaram diferenças significativas na concentração de cálcio/fosfato entre M1 e M2, com diminuição evidente em M2. Taxa de fluxo reduzida logo após o tratamento com 41% dos doentes voltando à taxa anterior em M3. Um maior número de doentes relatou xerostomia e dificuldade de deglutição de alimentos em M2. Os resultados mostraram que a xerostomia/hipossalivação, disfagia e diminuição da concentração de cálcio/fosfato podem ser consideradas reações adversas precoces da terapêutica com I-131.

Le Roux MK. **et al** (10), através de questionários padronizados submetidos em 2013 e em 2019, em doentes que realizaram terapêutica com I-131 para CPDT constataram uma importante redução das reações adversas salivares a longo prazo. A maioria dos doentes, 54,3%, demonstraram uma recuperação total dos sintomas salivares após 6 anos. Houve uma redução significativa do desconforto, edema, dor, mau gosto na boca, stresse, necessidade de medicamentos para a xerostomia e normalização da dieta. O principal sintoma remanescente foi a xerostomia com 33,1%. Como quase 30% das remissões ocorreram durante o

seguimento tardio, destaca-se a necessidade de um acompanhamento a longo prazo nestes doentes.

As reações adversas a curto prazo, após a terapêutica com I-131 para doentes com CDT variam individualmente, contudo, geralmente não precisam de intervenção médica emergente (11).

Lee HN. *et al* (12) realizaram um estudo em 164 doentes em que, com recurso a ultrassonografia da tiroide ou TC de pescoço com contraste, mais de 6 meses após a terapêutica com I-131, verificaram que o edema e a diminuição do volume salivar foram as reações adversas mais comuns e que a dose administrada deve ser determinada cuidadosamente para minimizar a disfunção das glândulas visto que foi o único fator com correlação positiva.

Os sintomas resultantes da terapêutica com I-131 são frequentes e geralmente persistem após 6 meses de administração, mesmo quando em doses baixas. Este facto deve ser considerado ao decidir a administração de I-131, especialmente em doentes de baixo risco, entre os quais o benefício do I-131 é controverso (13). Entre os sintomas iniciais, os mais frequentes são edema periorbitário, lacrimejamento excessivo, distúrbios das glândulas salivares, xerostomia, distúrbios do paladar e náuseas. Em relação aos sintomas tardios, edema periorbitário, dor e edema nas glândulas salivares e xerostomia foram os mais frequentes, contudo, menos intensos após 6 meses de acompanhamento (13).

A terapêutica com I-131 não afeta somente as glândulas salivares. De acordo com um estudo (14), alterações da superfície ocular e da mucosa nasal também parecem estar associadas a este tipo de tratamento. As endoscopias nasais realizadas detetaram maior palidez da mucosa nos doentes submetidos a esta terapêutica e também foi verificado um agravamento dos sintomas oculares, nasais e diminuição significativa da produção de saliva.

Segundo Moreddu E. *et al* (15), a maioria dos sintomas resultantes da terapêutica com I-131 desenvolvem-se durante os primeiros seis meses após o tratamento. No entanto, como em pelo menos um quarto da amostra do estudo realizado, a sintomatologia apareceu mais de seis meses após a terapêutica, é de extrema importância o acompanhamento de perto

destes doentes para o reconhecimento precoce das reações adversas e uma redução das complicações tardias.

Num estudo (16), em que foram analisadas as alterações da taxa de fluxo salivar bem como a sua composição, verificou-se que a taxa de fluxo de saliva total estimulada diminuiu após a terapêutica com I-131 (3,7 a 5,5 GBq), assim como as taxas de fluxo glandular estimulado e total não estimulado. A concentração de eletrólitos salivares foi semelhante em ambas as avaliações, enquanto a produção de proteínas, especialmente a amilase, diminuiu. A sensação subjetiva de boca seca aumentou.

Upadhyaya A. **et al** (17) avaliaram os efeitos da primeira terapêutica com I-131 (3,7 GBq - 100mCi) sobre a função das glândulas salivares em doentes com CDT, através de cintilografia, onde foram analisados parâmetros quantitativos incluindo, fração de absorção, índice de absorção, fração de excreção e razão de excreção. Os parâmetros sanguíneos também foram comparados, sendo que tireoglobulina e o anticorpo tireoglobulina diminuíram significativamente após a terapêutica. Constatou-se que a terapêutica com I-131 pode prejudicar a captação salivar e a função secretora. Além disso, a função de absorção das GPs e GSMs aumentaram significativamente, tratando-se de um mecanismo compensatório da própria glândula.

O grau de disfunção das glândulas salivares pode ser avaliado através de exames como a cintilografia ou TC sem contraste. Contudo, segundo Nabaa B. **et al** (18), a TC sem contraste que é realizada como exame de rotina para rastreio de metástases, permite aos médicos informarem os doentes sobre a disfunção das glândulas salivares sem cintilografia, sendo que, a cintilografia pode ser reservada para casos em que a deterioração aguda da função da glândula salivar é sugerida a partir de sinais e sintomas clínicos. Além disso, a TC sem contraste apresenta algumas vantagens sobre a cintilografia, nomeadamente, a sua ampla disponibilidade na maioria dos hospitais, a simplicidade e objetividade deste método, amplamente utilizado, de medição de volume e atenuação das estruturas de interesse, incluindo as glândulas salivares e o seu custo que é mais baixo. Neste estudo (18), verificou-se a redução do volume das GPs e GSMs com o aumento do grau de disfunção na cintilografia e, o aumento da atenuação da glândula parótida na TC sem contraste com o aumento do

grau de disfunção na cintilografia, podendo desta forma, serem utilizados como indicadores do grau de disfunção salivar induzida por I-131.

5.2 Sialoadenite Induzida por I-131

Os distúrbios das glândulas salivares são uma das possíveis e mais frequentes reações adversas da terapêutica com I-131, geralmente manifestando-se como edema da glândula salivar afetada. Um desses distúrbios, a sialoadenite, é caracterizada por inflamação episódica ou permanente de uma ou mais glândulas salivares com dor associada, geralmente na região submandibular e/ou glândula parótida. Os seus sinais clínicos incluem dor, edema, hipossalivação e, em alguns doentes, secreção purulenta. Esta inflamação pode apresentar-se juntamente com xerostomia, alteração do paladar e infeção da glândula salivar (19). A sialoadenite associada ao tratamento com I-131 é conhecida como sialoadenite induzida por iodo radioativo (SIIRA) e esta pode ocorrer nas primeiras 48 h após o tratamento, ou tardiamente, até 3 a 6 meses após a terapêutica (19,20).

Num estudo realizado por Sanchez Barrueco A. **et al** (20), com 197 doentes que receberam tratamento com I-131 entre 2015 e 2017, verificaram que doses cumulativas mais elevadas de I-131 conferem maior risco de desenvolver sialoadenite. Foi encontrada uma relação dose-dependente entre o tratamento com I-131 e a sialoadenite. Em todos os doentes, previamente ao tratamento com I-131, foi recomendada hidratação intensa (2 a 2,5 l) e ingestão de limão, para promover a excreção salivar (20).

A sialoendoscopia pode ajudar a diagnosticar alterações ductais. Quando existe sialoadenite, o epitélio ductal tem aparência esbranquiçada, espessada e rígida, e as linhas circulares intraductais geralmente observadas em ductos normais não são visualizadas. Exsudatos fibrinosos e tendência à estenose ductal também podem existir em alguns casos. As alterações obstrutivas são tratadas por instilação de corticosteróides e, se necessário, remoção de tampões de muco sob visualização endoscópica ou por massagem ou compressão da glândula. Este procedimento pode prevenir, ou pelo menos retardar, a inflamação ductal persistente e as alterações glandulares que levam à estenose. A dilatação

endoscópica de estenoses também pode ser usada. Os corticosteróides são geralmente instilados por 6 semanas (19).

Geres AE. **et al** (19) realizaram um estudo, no qual 52 doentes (45 mulheres e 7 homens) foram submetidos a CGS após injeção intravenosa de tecnécio-99 (⁹⁹Tc), 10 mCi (370 MBq) para um peso de 70 kg, em jejum e 30 min após estímulo ácido (sumo de limão), avaliando a concentração e eliminação do I-131. O desenvolvimento de sialoadenite foi avaliado em todos os doentes, e aqueles com a doença foram divididos em grupos com resposta ao tratamento médico e sem resposta ao tratamento médico, tratados por instilação de corticosteróides no ducto de Stensen. Os doentes com sialoadenite foram inicialmente tratados com antibióticos (amoxicilina-clavulanato, levofloxacina), antiespasmódicos e corticosteroides orais durante 15 dias, sendo este considerado o tratamento médico padrão. A instilação intraductal de corticosteróides pode ser combinada com antibióticos, no caso de ser detetado conteúdo purulento na saliva e inflamação da glândula. A instilação é realizada ambulatoriamente sob anestesia local. Os critérios de seleção de doentes com indicação para instilação intraductal são, inflamação e/ou edema permanente/intermitente da glândula, dor na região da glândula salivar (espontânea ou durante as refeições), gosto amargo, supuração pelo ducto excretor e dor ou desconforto na região infraauricular ou submentoniana. Todos os 6 doentes submetidos a este tipo de tratamento obtiveram uma melhoria significativa da sintomatologia associada (19).

Segundo Geres AE. **et al** (19), se os sintomas persistirem por mais de 15 dias, a instilação de corticosteróides no ducto de Stensen é aconselhada, uma vez que é um procedimento seguro e eficaz para preservar as glândulas salivares, ao contrário de outras opções de tratamento, como a exérese cirúrgica.

5.3 Sialoendoscopia

A sialoendoscopia é uma técnica que envolve a dilatação seriada da papila ductal submandibular ou parotídea com os dilatadores sialendoscópicos e punctais, seguida da introdução de um sialendoscópio de diagnóstico. O lúmen ductal é irrigado com solução

salina estéril através do canal de irrigação do endoscópio (21). Esta técnica aparenta ser uma opção de tratamento minimamente invasiva e clinicamente valiosa e eficaz em doentes que sofrem de xerostomia e SIIRA, resultando assim numa melhoria significativa na QVRS dos doentes (22).

Bulut OC. **et al** (22) acreditam que a dilatação com o sialoendoscópio e a irrigação com soro fisiológico podem ter uma grande influência na melhoria da QVRS dos doentes.

A sialoendoscopia é útil para a melhoria dos sintomas devido SIIRA em doentes refratários à TMC (21,23).

Nos três estudos (21–23), os doentes em que a TMC não obteve sucesso, através de tratamentos como, massagem das glândulas salivares, compressas quentes/mornas, hidratação adequada, sialogogos, esteróides orais, e medicamentos agonistas colinérgicos foram submetidos a sialoendoscopia.

Num estudo (21) em que 11 doentes foram submetidos a sialoendoscopia após falha da TMC para a SIIRA, a grande maioria (91%) relataram uma melhoria dos sintomas após um único procedimento. A resolução completa dos sintomas, verificou-se em 6 doentes (54%) num seguimento médio de 18 meses. A melhoria parcial dos sintomas, com alguns episódios intermitentes persistentes de dor ou edema, foi relatada por 4 doentes (36%). Apenas um doente não apresentou melhoria sintomática subjetiva após 2 procedimentos e posteriormente foi submetido a parotidectomia.

Num outro estudo (23), constatou-se que os efeitos benéficos da sialoendoscopia são frequentemente mais observados em doentes com sialoadenite obstrutiva e, em menor grau, em doentes com xerostomia induzida por I-131.

5.4 Cintilografia das glândulas salivares

A cintilografia dinâmica das glândulas salivares representa uma opção bem estabelecida e validada para avaliação funcional quantitativa das glândulas salivares. Esta técnica utiliza o traçador fisiológico ^{99m}Tc-pertecnetato, permite o cálculo da captação

glandular (refletindo a integridade do parênquima) e da fração de excreção (refletindo a capacidade de libertar um volume de saliva adequado após um estímulo gustativo) de cada glândula salivar simultaneamente, sem manipulações intraorais (24).

Wu JQ. *et al* (25) realizaram um estudo no qual os doentes foram divididos em 5 grupos de acordo com a dosagem cumulativa de I-131 administrada (grupo I, não tratado; II, 50–150 mCi; III, 151–300 mCi; IV, 301–600 mCi; e V, superior a 600 mCi) e imagens cintilográficas dinâmicas das glândulas salivares foram obtidas e convertidas em parâmetros clinicamente relevantes como índice de captação, taxa máxima de secreção da função glandular combinada. A cintilografia foi realizada no intervalo de 3 meses após cada tratamento com I-131. Neste estudo (25) verificou-se que com o aumento das doses de I-131, todas as quatro glândulas salivares (glândulas parótida esquerda, parótida direita, submandibular esquerda e submandibular direita) mostraram uma tendência geral de redução do índice de captação, redução da taxa máxima de secreção e aumento da pontuação cintilográfica da glândula. As GPs foram mais afetadas do que as GSMs. Uma dosagem cumulativa superior a 600 mCi resultou numa perda completa da taxa de secreção nas GPs. Uma dosagem de até 150 mCi não afeta a função de captação ou secreção, e é provável que seja uma dosagem segura e potencialmente eficaz que pode ser aplicada sem danos às glândulas salivares. Também concluíram que a terapêutica com I-131 até uma dosagem de 300 mCi não afeta a função de índice de captação (25).

Num outro estudo (24) em que participaram 31 doentes com CDT e que foram sujeitos a terapêutica com I-131 (atividade administrada por via oral de 3,7 GBq), estes foram submetidos a CGS antes e após a terapêutica com I-131 (4 a 6 meses, após). E, Krčálová E. *et al* (24) constataram que a exérese do remanescente da tiroide com a atividade normal de 3,7 GBq, sem estimulação da glândula salivar (administração de sialagogo) após a administração de I-131, não deteriora a captação da glândula salivar e as funções secretoras. Portanto, as preocupações sobre uma possível lesão por radiação da glândula salivar e consequente deterioração da saúde oral após uma única administração de 3,7 GBq parecem injustificadas. Além disso, os sialagogos iniciais tradicionalmente usados podem ser contraproducentes e devem ser evitados (24).

Da mesma forma, Maruoka Y. **et al** (26), realizaram um estudo no qual 279 doentes com CDT foram submetidos a CGS antes e após a terapêutica com I-131. A dosagem de I-131 utilizada variou de 3,7 a 5,5 GBq. Para evitar danos nas glândulas salivares, os doentes foram instruídos a beber sumo de limão durante os primeiros cinco dias, começando um dia após a terapêutica. Os resultados foram comparados entre os grupos pré-tratamento, baixa dose (<10 GBq) e elevada dose (>10 GBq) e, também entre os grupos pré-tratamento, sintomas positivos e sintomas negativos, com base na presença ou ausência de sintomas de xerostomia no momento do exame de CGS. 15,4% dos doentes (5% do grupo de baixa dose e 38% do grupo de alta dose) desenvolveram sintomas de xerostomia após a terapêutica com I-131. Relativamente aos resultados de índice de captação, taxa máxima de secreção e resultados funcionais na GP/GSM, estes foram significativamente menores no grupo de elevada dose. Os três resultados anteriormente mencionados foram consideravelmente menores no grupo de sintomas positivos (26).

Lv X. **et al** (27) avaliaram igualmente como em estudos anteriores, as alterações da função das glândulas salivares em doentes com CDT, através de cintilografia quantitativa, antes e após a terapêutica com I-131 e constataram que essas alterações eram bastante variáveis em diferentes idades e sexos, apresentando uma maior sensibilidade em mulheres com menos de 55 anos e, que o comprometimento da função da glândula salivar está correlacionado com o número de tratamentos e a dosagem cumulativa de I-131 (27).

5.5 Efeitos protetores na terapêutica com I-131

Os transportadores de iodeto de sódio não se encontram apenas expressos no tecido tireoideu, mas também nas glândulas salivares. A acumulação de I-131 nestas glândulas pode originar lesões e conseqüentemente um maior risco de disfunção das mesmas. A eliminação do I-131 das glândulas salivares ou a prevenção da sua captação são estratégias para limitar a toxicidade relacionada (28).

Como a GP é composta principalmente por ácinos serosos, que são mais radiosensíveis que os ácinos mucosos, é mais frequente que esta seja gravemente

danificada pela terapêutica com I-131 aquando da comparação com a GSM (que é composta por ácinos serosos e mucosos). Portanto, é imperativo a adoção de medidas preventivas (28).

Num estudo (28) comprovou-se que a massagem da GP reduz a captação de I-131 por parte da mesma. Além disso, ficou comprovado que o efeito da massagem da GP com a duração de 1 min é idêntico ao da massagem com a duração de 2 min. Este método pode ser aplicado em doentes com cancro da tiroide que receberam terapêutica com I-131 para prevenção ou redução da disfunção da GP.

A suplementação com vitamina E é outro método que pode ser utilizado para a proteção das glândulas salivares contra disfunções induzidas por radiação durante a terapêutica com I-131. No entanto, estudos com amostras de maior dimensão e diferentes doses cumulativas de I-131 são necessários para obter uma conclusão mais abrangente (29).

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Ao realizar esta revisão sistemática integrativa, algumas limitações foram detetadas nomeadamente ao nível do tamanho e diversidade da população estudada, uma vez que os diferentes estudos não têm a mesma população alvo e em alguns o tamanho da amostra é reduzido. Além do mais, em grande parte dos artigos, a amostra era composta maioritariamente por mulheres. Contudo, é importante salientar que o CDT é mais comum no sexo feminino, sendo uma possível razão para este facto. Adicionalmente, são necessários mais estudos de acompanhamento a longo prazo, uma vez que, se verifica que as reações adversas provocadas pela terapêutica com I-131 podem perdurar no tempo com possíveis consequências no que diz respeito à qualidade de vida destes doentes.

7. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática integrativa, possibilitou sintetizar e analisar a literatura acerca das reações adversas na cavidade oral resultantes da terapêutica com I-131.

Os resultados observados nos artigos incluídos possibilitaram concluir que as reações adversas causadas pelo tratamento com I-131 são xerostomia/hipossalivação, sialoadenite, disfagia, diminuição da concentração de cálcio/fosfato, dor, mau gosto na boca, edema periorbitário, lacrimejamento excessivo, distúrbios das glândulas salivares (nomeadamente na captação salivar e na função secretora) distúrbios do paladar, náuseas, alterações da superfície ocular e da mucosa nasal, diminuição das taxas de fluxo de saliva total estimulada assim como das taxas de fluxo glandular estimulado e total não estimulado e redução da produção de amílase.

Algumas das reações adversas foram identificadas através da cintilografia e da TC com/sem contraste, técnicas que demonstraram ser exames eficazes no diagnóstico de disfunção das glândulas salivares.

Além disso ficou comprovado que a massagem da GP e a suplementação com vitamina E permitem atenuar o impacto destas reações geradas pelo tratamento com I-131.

Tendo em consideração que nem todas as reações adversas se verificam no imediato da terapêutica com I-131, no futuro, será necessário a realização de mais estudos a longo prazo que contemplem uma monitorização da cavidade oral.

Os médicos dentistas devem estar devidamente informados relativamente às manifestações orais provocadas pela terapêutica com I-131 no CDT através da realização de uma correta história clínica, sintomatologia apresentada bem como através do controlo dos sinais clínicos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salil D. Sarkar. Thyroid Gland. In: Abdelhamid H. Elgazzar, editor. *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*. 2nd ed. Berlin: Springer International Publishing; 2006. p. 209–21.
2. Ralph R. Cavalieri. Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts. *Thyroid*. 2nd ed. 1997;7(2):177–81.
3. Furtado MJ, Carapinha R. IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA DA TERAPÊUTICA COM IODO-131 NAS DOENÇAS DA TIROIDE AVALIAÇÃO DOSIMÉTRICA DA EXPOSIÇÃO A IODO-131, NOS FAMILIARES E CUIDADORES DOS DOENTES SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA DA TIROIDE Doutorado em Saúde Pública Especialidade Saúde Ambiental e Ocupacional. 2018.
4. L. Johansson, S. Leide-Svegborn, S. Mattsson, B. Nosslin. Biokinetics of iodide in man: refinement of current ICRP dosimetry models. *Cancer Biother Radiopharm*. 2003;18(3):445–50.
5. Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2012;15(2):120–3.
6. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. Vol. 2013, *Journal of Cancer Epidemiology*. 2013.
7. David S C, Gerard M. Doherty, Bryan R Haugen, Richard T Kloos. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006 Feb;16(2):109–42.
8. Sunavala-Dossabhoy G. Radioactive iodine: An unappreciated threat to salivary gland function. *Oral Dis*. 2018 Mar 1;24(1–2):198–201.

9. Daniel FI, Lima LD, Grando LJ, Castro R, Cordeiro EAK, dos Santos CR. Salivary evaluation in radioactive I131 treated patients with thyroid carcinoma. *Acta Odontol Scand.* 2018 Feb 17;76(2):148–52.
10. le Roux MK, Graillon N, Guyot L, Taieb D, Galli P, Godio-Raboutet Y, et al. Salivary side effects after radioiodine treatment for differentiated papillary thyroid carcinoma: Long-term study. *Head Neck.* 2020 Nov 1;42(11):3133–40.
11. Lu L, Shan F, Li W, Lu H. Short-Term Side Effects after Radioiodine Treatment in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Biomed Res Int.* 2016;2016.
12. Lee HN, An JY, Lee KM, Kim EJ, Choi WS, Kim DY. Salivary gland dysfunction after radioactive iodine (I-131) therapy in patients following total thyroidectomy: Emphasis on radioactive iodine therapy dose. *Clin Imaging.* 2015 May 1;39(3):396–400.
13. Florenzano P, Guarda FJ, Jaimovich R, Droppelmann N, González H, Domínguez JM. Radioactive Iodine Administration Is Associated with Persistent Related Symptoms in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Int J Endocrinol.* 2016;2016.
14. da Fonseca FL, Yamanaka PK, Mazoti L, Arakawa-Sugueno L, Kato JM, Matayoshi S. Correlation among ocular surface disease, xerostomia, and nasal symptoms in patients with differentiated thyroid carcinoma subjected to radioiodine therapy: A prospective comparative study. *Head Neck.* 2017 Dec 1;39(12):2381–96.
15. Moreddu E, Baumstarck-Barrau K, Gabriel S, Fakhry N, Sebag F, Mundler O, et al. Incidence of salivary side effects after radioiodine treatment using a new specifically-designed questionnaire. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2017 Jul 1;55(6):609–12.
16. Hesselink ENK, Brouwers AH, de Jong JR, van der Horst-Schrivers ANA, Coppes RP, Lefrandt JD, et al. Effects of radioiodine treatment on salivary gland function

- in patients with differentiated thyroid carcinoma: A prospective study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016 Nov 1;57(11):1685–91.
17. Upadhyaya A, Meng Z, Wang P, Zhang G, Jia Q, Tan J, et al. Effects of first radioiodine ablation on functions of salivary glands in patients with differentiated thyroid cancer. *Medicine (United States)*. 2017 Jun 1;96(25).
 18. Nabaa B, Takahashi K, Sasaki T, Okizaki A, Aburano T. Assessment of salivary gland dysfunction after radioiodine therapy for thyroid carcinoma using non-contrast-enhanced CT: The significance of changes in volume and attenuation of the glands. *American Journal of Neuroradiology*. 2012 Nov;33(10):1964–70.
 19. Geres AE, Szafryk Mereshian P, Fernández S, Rey Caro DG, Castro R, Podio R, et al. Sialadenitis after radioiodine therapy. Analysis of factors that influence the response to medical treatment. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2015 Dec;62(10):493–8.
 20. Sánchez Barrueco A, González Galán F, Alcalá Rueda I, Santillán Coello JM, Barrio Dorado MP, Villacampa Aubá JM, et al. Incidence and risk factors for radioactive iodine-induced sialadenitis. *Acta Otolaryngol*. 2020 Nov 1;140(11):959–62.
 21. Prendes BL, Orloff LA, Eisele DW. Therapeutic Sialendoscopy for the Management of Radioiodine Sialadenitis. Vol. 138, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012.
 22. Bulut OC, Haufe S, Hohenberger R, Hein M, Kratochwil C, Rathke H, et al. Impact of sialendoscopy on improving health related quality of life in patients suffering from radioiodineinduced xerostomia. *NuklearMedizin*. 2018;57(4):160–7.
 23. Bhayani MK, Acharya V, Kongkiatkamon S, Farah S, Roberts DB, Sterba J, et al. Sialendoscopy for Patients with Radioiodine-Induced Sialadenitis and Xerostomia. *Thyroid*. 2015 Jul 1;25(7):834–8.

24. Krčálová E, Horáček J, Gabalec F, Žák P, Doležal J. Scintigraphic evaluation of salivary gland function in thyroid cancer patients after radioiodine remnant ablation. *Eur J Oral Sci.* 2020 Jun 1;128(3):204–10.
25. Wu JQ, Feng HJ, Ouyang W, Sun YG, Chen P, Wang J, et al. Systematic evaluation of salivary gland damage following I-131 therapy in differentiated thyroid cancer patients by quantitative scintigraphy and clinical follow-up. *Nucl Med Commun.* 2015 Jul 11;36(8):819–26.
26. Maruoka Y, Baba S, Isoda T, Kitamura Y, Abe K, Sasaki M, et al. A functional scoring system based on salivary gland scintigraphy for evaluating salivary gland dysfunction secondary to 131I therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017 Aug 1;11(8):TC23–8.
27. Lv X, Yin L, Wu W, Li N, Zhang R, Li X, et al. Quantitative Scintigraphy Evaluated the Relationship between 131I Therapy and Salivary Glands Function in DTC Patients: A Retrospective Analysis. *J Healthc Eng.* 2022;2022.
28. Hong CM, Son SH, Kim CY, Kim DH, Jeong SY, Lee SW, et al. Emptying effect of massage on parotid gland radioiodine content. *Nucl Med Commun.* 2014 Nov 10;35(11):1127–31.
29. Fallahi B, Beiki D, Abedi SM, Saghari M, Fard-Esfahani A, Akhzari F, et al. Does vitamin E protect salivary glands from I-131 radiation damage in patients with thyroid cancer? *Nucl Med Commun.* 2013 Aug;34(8):777–86.