

Sialoadenite Após Terapia Ablativa com Altas Doses de Radioiodo no Tratamento do Carcinoma Diferenciado de Tireóide

***Pedro W.S. Rosário
Frederico F.R. Maia
Álvaro Barroso
Eduardo L. Padrão
Leonardo Rezende
Saulo Purisch***

*Departamento de Tireóide -
Clínica de Endocrinologia e
Metabologia e Serviço de
Medicina Nuclear da Santa Casa
de Belo Horizonte, MG.*

RESUMO

Oitenta e três pacientes que receberam 3,7GBq (100mCi) ou 7,4GBq (200mCi) de I-131 após a tireoidectomia total para carcinoma de tireóide foram avaliados clínica e laboratorialmente (dosagem da amilase sérica), seguida da varredura pós-dose. A sialoadenite foi definida na presença de hiperamilasemia (> 200U/L). Onze (13,25%) pacientes referiram dor local espontânea ou à mastigação após o tratamento. Observou-se hiperamilasemia em 31 (37,3%) pacientes no segundo dia pós-tratamento. No sétimo dia, houve normalização da amilase em todos. A sialoadenite sintomática foi maior nos pacientes com captação cervical residual que receberam 7,4GBq (70%). A captação em topografia de glândulas salivares esteve presente em 93,5% dos casos de sialoadenite ($p < 0,05$). Observou-se correlação estatisticamente significativa entre ausência de metástase à distância e maior incidência de sialoadenite ($p < 0,05$). Não houve correlação entre sialoadenite e massa remanescente cervical ou com a dose de I-131 administrada, atribuída ao tamanho da amostra. A sialoadenite pós-terapia ablativa em altas doses é uma complicação relativamente comum, com baixa repercussão clínica, sendo a ausência de metástases à distância um fator diretamente relacionado com o seu aparecimento. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/2:310-314)

Descritores: Sialoadenite; Câncer de tireóide; Varredura; Radioiodo; Complicações

ABSTRACT

Sialoadenitis Post-Ablative Therapy with High Dose of Radioiodine for Treatment of Differentiated Thyroid Cancer.

We analyzed eight-three patients who received 3.7GBq (100mCi) or 7.4GBq (200mCi) after total thyroidectomy for thyroid cancer. This study consisted in clinical and lab analysis (amylase serum level), followed by iodine whole body scan. The sialoadenitis was defined by hyperamylasemia (> 200U/L). Eleven (13.25%) patients referred spontaneous local pain or after mastication post I 131 ablative therapy. Hyperamylasemia was detected in 31 (37.3%) patients in the second day after treatment. After seven days, serum amylase levels were in normal values in all patients. The symptomatic sialoadenitis was detected more frequently in patients with residual cervical uptake who received I-131 7.4GBq (70%). The uptake in topography of salivary glands was present in 93.5% of sialoadenitis cases ($p < 0.05$). Significant statistical correlation was detected between absent of distance metastases and higher incidence of sialoadenitis ($p < 0.05$). No correlation was demonstrated between this complication and cervical remnants or I-131 dose administered. The sialoadenitis post high dose ablative therapy is a relative common complication with low clinical repercussion. The absent of distance metastases is directly correlated to this complication. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/2:310-314)

Keywords: Sialoadenitis; Thyroid cancer; Whole body scan; Radioiodine; Complications

*Recebido em 01/09/03
Revisado em 15/12/03
Aceito em 16/12/03*

O TRATAMENTO INICIAL DO CARCINOMA diferenciado de tireóide (DCT) consiste na tireoidectomia total ou quase total com posterior ablação de remanescentes com iodo radioativo (RAI), na maioria dos casos (1-3). Altas doses de iodo 131 (I-131) são mais eficazes em promover a ablação (4,5), sendo a dose de 100mCi utilizada com grande frequência para casos sem a presença de metástases extracervicais.

Não há ainda um consenso sobre os procedimentos e precauções com a terapia ablativa com RAI em altas doses. Estudos mostram que o uso de altas doses de RAI está associado a uma série de efeitos adversos (6,7), como a insuficiência gonadal primária, a diminuição da hematopoiese, sintomas gastrointestinais, sialoadenite, dentre outros. Esses efeitos são transitórios na maior parte dos casos, sendo dependentes da dose administrada e da captação de iodo pelo tecido tireoidiano ou metastático. Em poucos casos, o dano funcional torna-se permanente (6,7).

A sialoadenite é uma complicação relativamente comum após ablação com altas doses de I-131, principalmente na presença de captação cervical residual e/ou ausência de metástases (6). Estima-se que 33% dos pacientes submetidos à terapia ablativa com RAI em altas doses evoluem com essa complicação, geralmente reversível (6).

Atualmente, no Brasil, não existem informações precisas sobre a incidência e repercussões da sialoadenite após ablação com iodo. O objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência de sialoadenite após terapia ablativa com I-131 no tratamento do DCT e determinar a influência dos remanescentes cervicais, de metástases e da dose de iodo administrada no aparecimento dessa complicação.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados prospectivamente pacientes atendidos no Serviço de Medicina Nuclear da Santa Casa de Belo Horizonte, no período de fevereiro de 2002 a janeiro de 2003, para tratamento com RAI após tireoidectomia total para DCT, que receberiam 3,7GBq (100mCi) ou 7,4GBq (200mCi) de I-131.

O estudo consistiu da avaliação clínica (pesquisa de sinais ou sintomas de sialoadenite até o sétimo dia pós-tratamento, como dor local espontânea, dor à mastigação e xerostomia) e laboratorial dos pacientes, através da dosagem da amilase sérica antes (basal), dois e sete dias após o tratamento ablativo com RAI, seguida da análise dos resultados da varredura pós-dose. A presença de xerostomia também foi avaliada 8,2 ± 2,1 meses após a terapia.

Foram critérios de inclusão no estudo a presença de amilase sérica basal dentro dos padrões de normalidade e a detecção de captação cervical intensa ou residual, com ou sem metástases à distância na varredura pós-dose ablativa.

Após a inclusão no estudo, os pacientes foram estratificados em quatro grupos de acordo com a dose utilizada (3,7 ou 7,4GBq), presença de metástase à distância e tipo de captação cervical (intensa > 5%, média de 7,7%; ou residual < 5%, média de 2,1%): G1 (n = 30) (captação residual e dose de 3,7GBq); G2 (n = 18) (captação intensa e dose de 3,7GBq); G3 (n = 25) (metástase presente e dose de 7,4GBq) e G4 (n = 10) (captação cervical residual e dose de 7,4GBq).

A sialoadenite foi definida na presença de hiperamilasemia (superior a 200U/L), independente dos sinais/sintomas ou da presença de xerostomia. A amilase sérica foi dosada nos dias dois e sete após o tratamento ablativo, pelo método cinético CNP.

Varreduras de corpo inteiro foram realizadas durante hipotireoidismo (TSH superior a 30mUI/L) após suspensão de T4 por quatro semanas e preparo com dieta hipoiódica nas duas semanas anteriores ao exame. Imagens com incidências anterior e posterior foram obtidas após 7 dias do tratamento ablativo com 100 ou 200mCi. Foram analisadas a captação extracervical, intensidade da captação cervical e em topografia das glândulas salivares.

A influência da dose administrada na incidência de sialoadenite foi determinada pela comparação dos resultados dos grupos 1 e 4. A associação com a presença de metástases foi avaliada pelos achados dos grupos 3 e 4 e, da massa remanescente, pela comparação entre os grupos 1 e 2.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Instituição e os pacientes incluídos no estudo após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. Os dados foram arquivados e a análise estatística realizada pelo software Minitab, através do teste do Qui-quadrado, considerando um grau de confiança de 95% e um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 83 pacientes, com predominância de indivíduos do sexo feminino (71/85,5%) em relação ao masculino (12/14,5%). A idade variou de 17 a 62 anos, com média de 41,2 anos. O carcinoma papilífero foi o tipo de câncer tireoidiano mais comumente encontrado (72,3%), seguido do carcinoma folicular em vinte pacientes (24%) e carcinoma de células de Hurthle em três casos (3,7%).

Quanto à avaliação clínica, onze (13,25%) pacientes referiam dor local espontânea ou à mastigação após o tratamento. Após 8 meses, a xerostomia esteve presente em um único paciente (grupo 4).

Em relação à avaliação laboratorial, observou-se hiperamilasemia (> 200U/L) em 31 (37,3%) pacientes submetidos à terapia com RAI, no segundo dia pós-tratamento. No sétimo dia pós-ablação, houve regressão da amilase aos valores normais em todos (100%) os casos estudados. Quanto ao grupo estudado, a frequência de sialoadenite sintomática foi maior no grupo 4 (70%) (figura 1).

Quanto à captação em topografia de glândulas salivares, de 31 pacientes com sialoadenite, observou-se captação em 29 (93,5%) casos investigados, estabelecendo associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$), como pode ser visto na tabela 1.

Em relação à influência dos remanescentes cervicais, a comparação dos grupos 1 e 2, ou seja, indivíduos que receberam dose de 3,7GBq com captação residual ou intensa, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0,05$).

Quanto à influência da dose administrada, dos 40 pacientes com captação residual, 70% dos que receberam altas doses (7,4GBq) (grupo 4) evoluíram com sialoadenite, enquanto, no grupo 1 (3,7GBq), a complicação esteve presente em 40% dos pacientes. No entanto, os cálculos estatísticos não apresentaram cor-

relação significativa entre a dose utilizada e a presença de sialoadenite ($p > 0,05$), o que atribuímos ao pequeno número de casos da amostra.

Observou-se também correlação estatisticamente significativa entre ausência de metástase à distância e maior incidência de sialoadenite (70% versus 28% com a dose de 7,4GBq) ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

O uso de altas doses de RAI (3,7 ou 7,4GBq) tem sido constantemente utilizado em nosso meio, como dose eficaz para os casos de CDT sem metástases, que correspondem à maioria dos casos (1-3). Com o aumento crescente desse procedimento, é de grande importância o conhecimento das complicações e fatores relacionados, na busca de proporcionar um melhor tratamento para o paciente.

O I-131 é administrado por via oral, absorvido e captado pelo tecido tireoidiano através do sistema de ânions monovalentes, seguido de organificação e incorporação na síntese hormonal. Além da tireóide, o I-131 é também captado pelas glândulas salivares, nasofaringe, trato urinário e mucosa gástrica (8). As glândulas salivares expressam o simportador sódio/iodeto (NIS) (9) e captam de forma eficaz o iodo. Frequentemente, esta captação é detectada na varredura pós-dose (10-12). Estima-se que a captação cervical residual, bem como a ausência de metástases, predispõem uma maior incidência de sialoadenite por aumentar a disponibilidade de iodo para captação salivar (6). Segundo a literatura, o comprometimento em longo prazo das glândulas salivares é quadro pouco comum (3,6).

Esse estudo evidenciou uma baixa taxa de pacientes sintomáticos, uma vez que cerca de 35% dos pacientes que apresentaram hiperamilasemia referiam sinais ou sintomas de sialoadenite. Esta pode se manifestar como quadro agudo ou crônico, sendo que menos de 50% dos pacientes com quadro crônico são sintomáticos (6). Esse estudo mostrou tratar-se de uma complicação com poucas repercussões clínicas, que acomete cerca de 4 de cada dez pacientes com amilase basal normal antes da terapia ablativa com RAI em altas doses.

A presença de captação em topografia de glândula salivar mostrou-se diretamente relacionada com o aparecimento de sialoadenite, o que é corroborado pela literatura (6), mas considerando que nem sempre a captação de iodo pelas glândulas salivares implica em lesão tecidual, a presença deste achado na

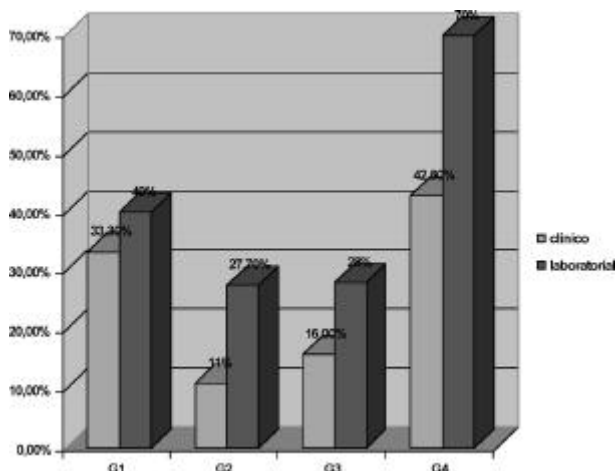


Figura 1. Frequência de sialoadenite clínica (sintomas) e laboratorial (hiperamilasemia) por grupo de terapia ablativa com radioiodo para o tratamento do câncer diferenciado de tireóide (Belo Horizonte, MG, 2003).

G1 - captação residual e dose de 3,7GBq

G2 - captação intensa e dose de 3,7GBq

G3 - metástase presente e dose de 7,4GBq

G4 - captação cervical residual e dose de 7,4GBq

Tabela 1. Captação de iodo 131 (I-131) em topografia de glândulas salivares pela varredura pós-dose e presença de sialoadenite em pacientes submetidos a ablação com altas doses de radioiodo para tratamento de câncer de tireóide (Belo Horizonte, MG, 2003).

Sialoadenite	Captação de 131I nas glândulas salivares		TOTAL
	Presente*	Ausente	
Presente	29 (93,5%)	02 (6,5%)	31 (37,3%)
Ausente	28	24	52
TOTAL	57	26	83

*p = 0,007

varredura não prediz a doença (VPP nesta serie foi de 50,8%). Porém, comprometimento salivar é pouco provável se a captação não for demonstrada (VPN neste estudo foi de 92,3%). Excluímos pacientes sintomáticos ou com amilase aumentada antes do iodo, pois uma sialoadenite prévia pode captar iodo pelo processo inflamatório local (13).

Não demonstramos relação entre a presença de remanescentes cervicais discretos ou significativos e sialoadenite, uma variável considerada importante em outra série (6). Nos primeiros encontramos 40% versus 27,7% nos casos com restos maiores e não significância estatística pode ser explicada pela pequena amostra e, além disso, os casos considerados com restos significativos apresentavam captação < 10%, o que pode não ser tão significativo para reduzir substancialmente a disponibilidade do iodo às glândulas salivares. A influência da dose administrada também não apresentou correlação positiva com a complicação estudada, apesar da diferença aparente (70% com 7,4GBq versus 40% com 3,7GBq para pacientes com restos discretos), o que também atribuímos à pequena amostra e acreditamos que este seja sim um fator importante, como mostrado em outro estudo (6). O principal fator relacionado ao aparecimento de sialoadenite após terapia ablativa com RAI em altas doses foi a ausência de metástases à distância. Verificou-se que, dos pacientes com metástase à distância visíveis na varredura, apenas 28% apresentaram sialoadenite, enquanto dos pacientes sem metástases aparentes, a complicação esteve presente em 70% dos casos que receberam a mesma dose, o que pode ser explicado pela menor disponibilidade de iodo para captação pelas glândulas salivares.

Alguns serviços preconizam o uso de doses baixas (1110MBq ou 30mCi) por diminuir o efeito sistêmico da radiação, os efeitos colaterais e não necessitar de internação hospitalar. No entanto, a ablação completa é verificada em cerca de 54% dos casos. Já com altas doses (3,7GBq ou 100mCi), a eficácia da terapia aumenta para 73% (p < 0,01) (4) e,

por isso, a importância de medidas preventivas de complicações já que uso de altas doses parece ser mais adequado.

A prevenção das complicações da radioterapia vem sendo objeto freqüente de estudo nos últimos anos (14-17). A radioterapia é técnica altamente empregada no tratamento dos tumores de cabeça e pescoço, incluindo as neoplasias de tireóide, proporcionando combate à lesão tumoral, bem como aos tecidos sadios adjacentes, com complicações freqüentes como a sialoadenite. A toxicidade da radiação pode ser amenizada pelo uso da Amifostine (16,17). Trata-se de uma droga derivada da cistamina, um composto aminotiol fosforilado, cujo metabólito ativo (WR-1065) é capaz de reduzir os efeitos tóxicos da radiação, sem proteção do tumor (15,17). A droga pode ser administrada por via endovenosa ou subcutânea, com doses variadas de acordo com intensidade da radiação, tipo de tumor, gravidade do quadro e risco de complicações (15-17). A administração deve ocorrer cerca de 15 minutos antes da terapia radioativa, precedida por antieméticos. A droga foi aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para uso na prevenção da sialoadenite pós-terapia ablativa com radioiodo no tratamento do CDT (17). Em geral, a Amifostine é bem tolerada pelos pacientes, sendo náuseas e vômitos os efeitos colaterais mais freqüentes, facilmente combatidos pelo uso de antieméticos e suplementação de cálcio previamente (15,17).

A sialoadenite pós-terapia ablativa com RAI em altas doses é complicação relativamente comum em pacientes em tratamento de DCT, de caráter transitório, com baixa repercussão clínica a curto e longo prazo, sendo a ausência de metástases à distância um fator diretamente relacionado com o seu aparecimento. O efeito dose-dependente do RAI, bem como a presença de remanescentes cervicais, não foram fatores de risco significativos nesse estudo. Novos estudos são necessários para a avaliação mais fidedigna desses fatores no aparecimento da sialoadenite nesses casos.

REFERÊNCIAS

1. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71:414-24.
2. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. **Am J Med** 1994;97:418-28.
3. Schlumberger MJ. Medical progress-papillary and follicular thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 1998;338:297-306.
4. Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and ¹³¹I dose in differentiated thyroid cancer. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2000;52:765-73.
5. Gawkowska-Suwinska M, Turska M, Roskosz J, et al. Early evaluation of treatment effectiveness using 131 iodine radiotherapy in patients with differentiated thyroid cancer. **Wiad Lek** 2001;54 Suppl 1:278-88.
6. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 1998;39:1551-4.
7. Maxon III H, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1990;19:685-718.
8. Reynolds JC. Percent 131I uptake and post-therapy 131I scans: their role in the management of thyroid cancer. **Thyroid** 1997;7:281-4.
9. Spitzweg C, Joba W, Eisenmenger W, Heufelder AE. Analysis of human sodium/iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acids from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1746-51.
10. McDougall IR. Whole-body scintigraphy with radioiodine-131 a comprehensive list of false-positives with some examples. **Clin Nucl Med** 1995;20:869.
11. Wu SY, Brown T, Milne N, Egbert R, Kabok A, Lyons KP, et al. Iodine-131 total body scan - extrathyroidal uptake of radioiodine. **Semin Nucl Med** 1986;16:82-4.
12. Leitha TH, Staudenherz A. Frequency of diagnostic dilemmas in 131I whole body scanning. **Nuklearmedizin** 2003;42:55-62.
13. Kolla IS, Alazraki NP, Watts NB. Sialoadenitis mimicking metastatic thyroid carcinoma. **Clin Nucl Med** 1989;14:564-6.
14. Anné PR. Phase II trial of subcutaneous amifostine in patients undergoing radiation therapy for head and neck cancer. **Semin Oncol** 2002;29:80-3.
15. Athanassiou H, Antonadou D, Coliarakis N, Kouveli A, Synodinou M, Sarris G, et al. Protective effect of aminofostine during fractionated radiotherapy in patients with pelvic carcinomas: results of a randomized trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2003;56:1154-60.
16. Nguyen NP, Levinson B, Dutta S, Karlsson U, Kelly KC, Dowell J, et al. Amifostine and curative intent chemoradiation for compromised cancer patients. **Anticancer Res** 2003;23:1649-56.
17. Huang R, Yu H, Kuang A. Radioprotective effects on head and neck tumors of amifostine - a broad spectrum cytoprotection. **Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi** 2002;19:708-11.

Endereço para correspondência:

Pedro W.S. Rosário
Centro de Estudos e Pesquisa da Clínica de
Endocrinologia e Metabologia (CEPCEM)
Av. Francisco Sales 1111, 5º andar, Ala "D"
30150-221 Belo Horizonte, MG
e.mail: cepcem.bhz@zaz.com.br