

EFEITOS DA RADIOIODOTERAPIA NAS GLÂNDULAS SALIVARES

EFFECTS OF RADIOIODINE THERAPY IN SALIVARY GLANDS

Anna Clara Fontes Vieira*
 Fernanda Ferreira Lopes**

RESUMO

O carcinoma diferenciado de glândula tireoide (CDT) é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino. O prognóstico quase sempre é favorável, sendo melhor nos casos de carcinomas diferenciados. O tratamento considerado mais adequado para esses casos, a tireoidectomia total seguida de ablação actínica com iodo radioativo (¹³¹I), oferece ao paciente uma sobrevida longa. O radioiodo usado para tratar os pacientes com câncer de tireoide é absorvido não só pelos tecidos tireoideanos, mas também pelas glândulas salivares. Consequentemente, a radiação β do ¹³¹I exerce efeitos citotóxicos nas glândulas salivares por serem estas altamente radiosensíveis. O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura objetivando listar os efeitos da radioiodoterapia nas glândulas salivares, considerando o bom prognóstico da doença e a necessidade da qualidade de vida dos pacientes acometidos com o câncer de tireoide. A literatura aponta que, clinicamente, xerostomia, dificuldade de deglutição e perda do paladar são os sintomas mais citados, porém, a frequência das complicações após a terapia com ¹³¹I são incertas, havendo a necessidade de maiores esclarecimentos sobre o assunto, na medida em que é necessária a criação e implementação de protocolos eficientes na diminuição e erradicação desses sintomas, garantindo, assim, uma boa qualidade de vida ao paciente com CDT que foi tratado.

DESCRITORES: Neoplasias da glândula tireoide • Radioisótopos do iodo • Glândulas salivares

ABSTRACT

The differentiated thyroid carcinoma (DTC) is the most common malignant neoplasm of the endocrine system. The prognosis is usually favorable, being better in cases of differentiated carcinomas. Differentiated thyroid carcinomas (DTC), papillary and follicular tumors, are considered neoplasms of good prognosis and slow progression. The treatment considered most appropriate for these cases is total thyroidectomy followed by ablation actinic with radioactive iodine (¹³¹I), which offers the patient a long survival. Radioiodine used to treat patients with thyroid cancer is not only absorbed by the thyroid tissues, but also by the salivary glands. Consequently, the β radiation of ¹³¹I exerts cytotoxic effects in the salivary glands, which are highly radiosensitizing. This study is a literature review that aims to list the effects of radioactive iodine in salivary glands, considering the good prognosis of the disease and in need of quality of life of patients afflicted with thyroid cancer. The literature suggests that clinically, dry mouth, difficulty swallowing and loss of taste are the most common symptoms, however, the frequency of complications after ¹³¹I therapy is uncertain and there is a need for further clarification on the subject, being necessary the creation and implementation of efficient protocols in the decrease and eradication of these symptoms, thus ensuring a good quality of life for the patient who was treated with CDT.

DESCRIPTORS: Thyroid neoplasms • Iodine radioisotopes • Salivary glands

* Universidade Federal do Maranhão-UFMA, mestranda do programa de Pós-Graduação em Odontologia – Mestrado em Odontologia. E-mail: clara_afv@hotmail.com

** Universidade Federal do Maranhão-UFMA, professora adjunta do curso de Odontologia. Doutora em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Av. Dos Portugueses, Campus do Bacanga s/n Prédio de Odontologia, Programa de Pós – Graduação, São Luís – MA, cep: 65000-000. Fone: 3301-8577. E-mail: fernanda.f.lopez@bol.com.br

INTRODUÇÃO

O câncer da glândula tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino. O prognóstico quase sempre é favorável, sendo melhor nos casos de carcinomas diferenciados. Por sua vez, os carcinomas indiferenciados (anaplásicos) têm um prognóstico ruim, sendo que a morte é consequência de doença incontrolável no pescoço, com invasão de estruturas nobres, e ocorre frequentemente pouco tempo após o diagnóstico (Brasil¹, 2002). O carcinoma medular pode ocorrer na forma familiar ou esporádica, e o seu prognóstico depende da extensão da doença, da presença ou ausência de linfonodos metastáticos e da totalidade da ressecção cirúrgica. Deve-se lembrar que a glândula tireoide também pode ser sede de outros tipos de neoplasias primárias, como sarcomas, linfomas, carcinoma epidermoide e teratomas; além de ser local de metástases de outros tumores malignos, particularmente aqueles originados nos pulmões, mamas e rins (Brasil¹, 2002).

Os carcinomas diferenciados de tireoide (CDT) papilífero e folicular são considerados tumores de bom prognóstico e evolução lenta. O tratamento considerado mais adequado para esses casos, a tireoidectomia total seguida de ablação actínica com iodo radioativo (¹³¹I), oferece ao paciente uma sobrevida longa, similar à da população que nunca teve câncer em mais de 80% dos casos (Ward e Assumpção², 2004).

O ¹³¹I é captado pela tireoide por ação da proteína co-transportadora NIS (Sodium Iodide Symporter), entretanto, como a proteína NIS é também expressa em outros tecidos como glândulas salivares, glândulas lacrimais, estômago e mama, o ¹³¹I também é captado nesses sítios após dose terapêutica, podendo causar danos a essas estruturas. (Burman e Wartfsky³, 2000, Dohan *et al.*⁴, 2003, Solans *et al.*⁵, 2001, Mandel e Mandel⁶, 2003).

Todas as glândulas salivares estão envolvidas no transporte do iodo radioativo na saliva. A glândula parótida parece ser a mais vulnerável à radiação ionizante do que as glândulas submandibular e sublingual. Consequentemente, o dano à parótida pode ser o sinal mais frequente de

injúria às glândulas salivares em pacientes tratados com radioiodoterapia (Mandel e Mandel⁷, 2007, Jentzen *et al.*⁸, 2010).

A saliva é essencial para que algumas funções da boca sejam desempenhadas adequadamente, tais como, lubrificação, mastigação e deglutição, fala, percepção do gosto e limpeza, podendo haver prejuízos a essas funções quando a saliva sofre alterações quantitativas e qualitativas. Tendo em vista esses aspectos, os indivíduos com alterações salivares podem ficar mais susceptíveis à doença periodontal, cáries rampantes e infecções bucais fúngicas e bacterianas (Aframian *et al.*⁹, 2006).

REVISÃO DA LITERATURA

Devido ao bom prognóstico do CDT, os efeitos colaterais da terapia, a longo prazo, com radioiodo, tornaram-se uma preocupação, na medida em que é necessário garantir uma boa qualidade de vida ao paciente que recebeu esse tipo de tratamento. (Bohuslavizki *et al.*¹⁰, 1998). Dessa forma, este artigo tem o propósito de fazer uma revisão da literatura sobre os efeitos deletérios da terapia com radioiodo nas glândulas salivares, no intuito de fornecer maiores informações ao cirurgião-dentista e à equipe de saúde que acompanha os pacientes que são submetidos a terapia com radioiodo, visto que alterações salivares podem afetar a saúde dos tecidos bucais.

Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT) e a Radioiodoterapia

Os carcinomas papilífero e folicular da glândula tireoide são ambos clinicamente referidos como carcinomas diferenciados da tireoide (CDT), devido às suas células tumorais serem estrutural e funcionalmente semelhantes às células foliculares normais (Sampson *et al.*¹¹, 2007, Handkiewicz-Junak *et al.*¹², 2010). O CDT, principalmente quando precocemente diagnosticado, é um tumor geralmente curável (Ward e Assumpção², 2004), afetando mais frequentemente as mulheres do que os homens, sendo que a maioria dos casos ocorre entre pessoas de 25 a 65 anos de idade (Brasil¹, 2002). Considerado um tumor de prognóstico muito bom, oferece ao paciente uma sobrevida longa,



apenas 10% dos pacientes apresentam recidiva tumoral, em décadas de seguimento, e 2% podem vir a falecer do tumor tireoideano. Já os de alto risco permitem sobrevida de 10 anos, variando de 0% a 60%. Embora sua incidência venha aumentando (Pinto e Glick¹³, 2002), no Brasil a incidência do câncer de tireoide é de aproximadamente 1%, sendo que o CDT responde por 90% dos casos de todas as neoplasias malignas da tireoide (Maia *et al.*¹⁴, 2007).

Após a cirurgia de remoção da glândula tireoide, os pacientes são tratados com iodo radioativo ¹³¹I. Este é utilizado na terapêutica do carcinoma diferenciado da tireoide com vários propósitos: a) ablação remanescente; b) terapia auxiliar; c) tratamento. Na ablação remanescente há a destruição de tecido tireoideano residual após a remoção da tireoide com os objetivos de facilitar a interpretação dos níveis de tireoglobulina no soro, aumentar a sensibilidade da detecção de doença loco-regional ou metatástica. A terapia auxiliar é estabelecida com o objetivo de destruir sítios microscópicos não conhecidos de carcinoma de tireoide. O tratamento propriamente dito com ¹³¹I tem o intuito de erradicar a doença conhecida loco-regional ou metastases à distância, objetivando a cura. (Chow *et al.*¹⁵, 2002, Van Nostrand *et al.*¹⁶, 2009, Clarke¹⁷, 2010).

A terapia com radioiodo tem sido utilizada com sucesso por mais de 50 anos no tratamento do carcinoma diferenciado da tireoide (Alexander *et al.*¹⁸, 1998). O controle de metástases a distância pode requerer vários cursos de tratamento com radioiodo, resultando em centenas de doses cumulativas de milicurie (mCi). Os pacientes com câncer de tireoide recebem doses para diagnóstico que variam de 1 a 5 mCi e doses terapêuticas entre 100 e 150 mCi ou mais. Apesar de os inúmeros trabalhos demonstrarem os efeitos benéficos da terapêutica, a literatura ainda é limitada em relação a possíveis efeitos secundários (Brandão *et al.*¹⁹, 2004).

Radioiodoterapia X Glândulas Salivares

O radioiodo usado para tratar os pacientes com câncer de tireoide é absorvi-

do não só pelos tecidos tireoideanos, mas também pelas glândulas salivares, pois ambos têm proteínas NIS (sodium iodine symporter) semelhantes. Consequentemente, a radiação β do ¹³¹I exerce efeitos citotóxicos nas glândulas salivares por estas serem altamente radiosensíveis (Liu *et al.*²⁰, 2010).

As células serosas das glândulas salivares têm maior habilidade de captar o iodo do que as células mucosas. A glândula parótida, com seu conteúdo de células serosas, é mais vulnerável à radiação ionizante do que as glândulas de conteúdo misto com células serosas e mucosas como as glândulas submandibular e sublingual. Consequentemente, o dano à parótida pode ser o sinal mais frequente de injúria às glândulas salivares em pacientes tratados com radioiodoterapia. (Mandel e Mandel⁷, 2007, Jentzen *et al.*⁸, 2010, Caglar *et al.*²¹, 2002, Nahlieli e Nazarian²², 2006).

A injúria que leva à queixa do paciente aparece como um edema glandular e/ou diminuição da salivação, com a sintomatologia dependendo diretamente da dose de ¹³¹I administrada e a passagem do tempo. Após a tireoidectomia total e a extração dos capilares periductais, o principal sítio de transporte do iodo são os ductos intralobulares das glândulas salivares. Estima-se que mais de 24% da dose de ¹³¹I administrada para o câncer de tireoide são perdidos na saliva estimulada. (Rodrigues *et al.*²³, 1998, Newkirk *et al.*²⁴, 2000).

A inflamação da parótida associada com a morte celular e com o exsudato vascular que resulta do aumento da permeabilidade causada pelo dano radioativo na parede vascular é significativa no edema glandular. Essa alteração pode ser acentuada quando o exsudato inflamatório causa um aumento da pressão periductal, com consequente constricção do ducto e retenção salivar. Entretanto, com os mecanismos normais reparativos do organismo em funcionamento, esse edema tende a regredir rapidamente. Em função disso, a cura espontânea é esperada, sem queixa adicional de sintomatologia objetiva e subjetiva. (Mandel e Mandel⁶, 2003, Mandel e Mandel⁷, 2007, Nahlieli e Nazarian²², 2006).



No entanto, relatos de danos permanentes têm sido documentados, a literatura menciona que os efeitos adversos da terapia com ^{131}I nas glândulas salivares apontam uma incidência de sialodenite aguda entre 24% a 67%, e de sialodenite crônica entre 11% a 43% nos pacientes submetidos a essa terapia. Clinicamente, xerostomia, dificuldade de deglutição e perda do paladar têm, até certo ponto, causado prejuízos à qualidade de vida dos pacientes acometidos com o câncer de tireoide. Assim, a prevenção da injúria às glândulas salivares na terapia com radioiodo tornou-se uma importante questão. (Liu *et al.*²⁰, 2010, Hyer *et al.*²⁵, 2007, Ma *et al.*²⁶, 2010).

Complicações

Após o tratamento com altas doses de iodo radioativo, os efeitos secundários mais comuns incluem: edema e dor de glândula salivar, geralmente envolvendo a parótida, sialodenite, xerostomia e distúrbios de paladar. (Alexander *et al.*¹⁸, 1998, Ma *et al.*²⁶, 2010, Laupa *et al.*²⁷, 1993, Malpani *et al.*²⁸, 1996).

Em decorrência das alterações nas glândulas salivares, a saliva pode sofrer alterações quantitativas e qualitativas, com diminuição da atividade das amilases, da capacidade tampão e do pH (acidificação), ocorrendo também alterações dos diversos eletrólitos como cálcio, potássio, sódio e fosfato. Dessa forma, os indivíduos com alterações salivares são mais susceptíveis à doença periodontal, cáries rampantes, alterações de paladar (em associação perda de peso e prejuízos nutricionais) e infecções bucais fúngicas e bacterianas. (Aframian *et al.*⁹, 2006, Rodrigues *et al.*²³, 1998, Epstein e Barasch²⁹, 2010). Tendo-se em vista esses aspectos, a disfunção glandular causada pela irradiação do ^{131}I não só prejudica a qualidade de vida mas também a saúde bucal a longo prazo, com aumento do risco de cáries e extrações dentais. (Ma *et al.*²⁶, 2010).

Recentemente tem-se sugerido também que as altas doses de iodo ^{131}I podem levar, embora raramente, ao desenvolvimento de tumores malignos nas glândulas salivares (Grewal *et al.*³⁰, 2009, Klubo-Gwiedzinska *et al.*³¹, 2010). Levando-se

em consideração que a radiação possa ser carcinogênica, a possibilidade de um aumento dos neoplasmas salivares tem sido investigada. Um pequeno mas significativo aumento da incidência desses tumores tem sido demonstrado anos após a terapia com radioiodo (Mandel e Mandel³², 1999). Os dados na literatura ainda são conflitantes, havendo a necessidade de maiores investigações a respeito desse aspecto.

Medidas Preventivas e Terapêuticas

Procedimentos radioprotetores têm sido propostos para reduzir o dano causado pelo ^{131}I às glândulas salivares. Uma abordagem comum é o uso de agentes sialogênicos como o suco de limão, no intuito de aumentar o fluxo salivar pela estimulação glandular. A hipótese é que a estimulação da glândula salivar imediatamente após a administração do ^{131}I reduz o tempo de trânsito do radioiodo e conseqüentemente reduz a exposição à radiação. (Newkirk *et al.*²⁴, 2000, Van Nostrand³³, 2009).

No entanto, há controvérsias em relação a essa hipótese, tendo-se em vista que os silogogos aumentam não só o fluxo salivar (efluxo de radioiodo); mas também aumentam o fluxo sanguíneo na glândula (afluxo de radioiodo); assim, quando o afluxo supera o efluxo, o resultado é um aumento da absorção de radioiodo quando a glândula é estimulada. (Jentzen *et al.*⁸, 2010, Nakada *et al.*³⁴, 2005)

Alguns agentes citoprotetores estão sendo estudados para a prevenção das complicações salivares decorrentes da radioiodoterapia. Entre eles estão a pilocarpina e a amifostina (Newkirk *et al.*²⁴, 2000). A pilocarpina é principalmente um agonista muscarínico não seletivo, com uma habilidade β -adrenérgica moderada, servindo como um agente parasimpato-mimético para aumentar a secreção salivar e reduzir a sensação de boca seca em pacientes com tecido exócrino preservado (Aframian *et al.*⁹, 2006). Já a amifostina constitui-se em uma pro-droga que é metabolizada em sua forma ativa pela desfosforilação realizada pelas fosfatases alcalinas da membrana celular. O composto ativo é absorvido pelas células e



acredita-se ser responsável por um efeito citoprotetor contra os agentes da radiação e quimioterapia. (Newkirk *et al.*²⁴, 2000, Kutta *et al.*³⁵, 2005).

No entanto, em recente ensaio clínico, os autores não encontraram resultados significantes dos efeitos radioprotetores da amifostina nas glândulas salivares após a radioiodoterapia para o carcinoma diferenciado da tireoide. Assim, sugerem que a utilização de agentes ácido-estimulantes deva permanecer como a primeira escolha durante a iodoterapia do CDT. Também recomendam que os pacientes devem ser bem esclarecidos sobre a importância da hidratação e do uso desses agentes ácido-estimulantes (Ma *et al.*²⁶, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A radioiodoterapia é frequentemente empregada na ablação e tratamento do câncer diferenciado da tireoide. Contudo, essa terapia oferece efeitos colaterais. Em decorrência do ¹³¹I ser absorvido e secretado pelas glândulas salivares, estas recebem uma significativa dose de radiação.

No entanto, parece haver pouco reconhecimento do potencial de toxicidade às glândulas salivares, principalmente quando se utilizam altas doses de radioiodo.

Os pacientes, geralmente imediatamente após a terapia, mostram edema e moderado desconforto na região das glândulas salivares, e reclamações de alterações de paladar e gosto metálico na boca frequentemente são notadas. Esses sintomas geralmente regridem dentro de poucos dias. Alguns pacientes desenvolvem mais tardiamente os sintomas e outros progridem para uma sialodinite crônica. Como a frequência dessas complicações após a terapia com ¹³¹I são incertas, há a necessidade de maiores esclarecimentos sobre o assunto, na medida em que são necessária a criação e implementação de protocolos eficientes para a diminuição e erradicação desses sintomas, garantindo-se, assim, uma boa qualidade de vida ao paciente com CDT que foi tratado, tendo-se em vista o bom prognóstico dessa patologia.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Câncer da tireoide: condutas do INCA *Rev bras cancerol* 2002 abr.-jun.;48(2):181-5.
2. Ward LS, Assumpção LVM. Câncer diferenciado da tiroide: fatores prognósticos e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004 Feb.;48(1):126-36.
3. Burman KD, Wartofsky L. Iodine effects on the thyroid gland: biochemical and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord* 2000 Jan;1(1-2):19-25.
4. Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, *et al.* The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 2003 Feb;24(1):48-77.
5. Solans R, Bosch JA, Galofre P, Porta F, Rosello J, Selva-O'Callagan A, *et al.* Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. *J Nucl Med* 2001 May;42(5):738-43.
6. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003 Mar;13(3):265-71.
7. Mandel SJ, Mandel L. False-positive xerostomia following radioactive iodine treatment: case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007 Feb;103(2):e43-7.
8. Jentzen W, Balschuweit D, Schmitz J, Freudenberg L, Eising E, Hilbel T, *et al.* The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using 124I PET/CT imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 Dec;37(12):2298-306.



9. Aframian DJ, Helcer M, Livni D, Markitziu A. Pilocarpine for the treatment of salivary glands' impairment caused by radioiodine therapy for thyroid cancer. *Oral Dis* 2006 May;12(3):297-300.
10. Bohuslavizki KH, Brenner W, Klutmann S, Hubner RH, Lassmann S, Feyerabend B, et al. Radioprotection of salivary glands by amifostine in high-dose radioiodine therapy. *J Nucl Med* 1998 Jul;39(7):1237-42.
11. Sampson E, Brierley JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer* 2007 Oct 1;110(7):1451-6.
12. Handkiewicz-Junak D, Czarniecka A, Jarzab B. Molecular prognostic markers in papillary and follicular thyroid cancer: Current status and future directions. *Mol Cell Endocrinol* 2010 Jun 30;322(1-2):8-28.
13. Pinto A, Glick M. Management of patients with thyroid disease: oral health considerations. *J Am Dent Assoc* 2002 Jul;133(7):849-58.
14. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulos de tireoide e câncer diferenciado de tireoide: consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007 July;51(5):867-93.
15. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Chan PT, Leung TW, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Mar 1;52(3):784-95.
16. Van Nostrand D, Atkins F, Bandaru VV, Chennupati SP, Moreau S, Burman K, et al. Salivary gland protection with sialagogues: a case study. *Thyroid* 2009 Sep;19(9):1005-8.
17. Clarke SE. Radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer: a nuclear medicine perspective. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010 Aug;22(6):430-7.
18. 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 Sep;39(9):1551-4.
19. Brandão CDG, Antonucci J, Correa ND, Corbo R, Vaisman M. Efeitos da radioiodoterapia nas gerações futuras de mulheres com carcinoma diferenciado de tireoide. *Radiol Bras* 2004 37(1):51-5.
20. Liu B, Kuang A, Huang R, Zhao Z, Zeng Y, Wang J, et al. Influence of vitamin C on salivary absorbed dose of 131I in thyroid cancer patients: a prospective, randomized, single-blind, controlled trial. *J Nucl Med* 2010 Apr;51(4):618-23.
21. Caglar M, Tuncel M, Alpar R. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. *Clin Nucl Med* 2002 Nov;27(11):767-71.
22. Nahlieli O, Nazarian Y. Sialadenitis following radioiodine therapy - a new diagnostic and treatment modality. *Oral Dis* 2006 Sep;12(5):476-9.
23. Rodrigues M, Havlik E, Peskar B, Sinzinger H. Prostaglandins as biochemical markers of radiation injury to the salivary glands after iodine-131 therapy? *Eur J Nucl Med* 1998 Mar;25(3):265-9.
24. Newkirk KA, Ringel MD, Wartofsky L, Burman KD. The role of radioactive iodine in salivary gland dysfunction. *Ear Nose Throat J* 2000 Jun;79(6):460-8.
25. Hyer S, Kong A, Pratt B, Harmer C. Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007 Feb;19(1):83-6.



26. Ma C, Xie J, Jiang Z, Wang G, Zuo S. Does amifostine have radioprotective effects on salivary glands in high-dose radioactive iodine-treated differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 Aug;37(9):1778-85.
27. Laupa MS, Toth BB, Keene HJ, Sellin RV. Effect of radioactive iodine therapy on salivary flow rates and oral *Streptococcus mutans* prevalence in patients with thyroid cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993 Mar;75(3):312-7.
28. Malpani BL, Samuel AM, Ray S. Quantification of salivary gland function in thyroid cancer patients treated with radioiodine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 Jun 1;35(3):535-40.
29. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol* 2010 Feb;46(2):77-81.
30. Grewal RK, Larson SM, Pentlow CE, Pentlow KS, Gonen M, Qualey R, *et al.* Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. *J Nucl Med* 2009 Oct;50(10):1605-10.
31. Klubo-Gwiezdzińska J, Van Nostrand D, Burman KD, Vasko V, Chia S, Deng T, *et al.* Salivary gland malignancy and radioiodine therapy for thyroid cancer. *Thyroid* 2010 Jun;20(6):647-51.
32. Mandel SJ, Mandel L. Persistent sialadenitis after radioactive iodine therapy: report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1999 Jun;57(6):738-41.
33. Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009 Dec;19(12):1381-91.
34. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, *et al.* Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005 Feb;46(2):261-6.
35. Kutta H, Kampen U, Sagowski C, Brenner W, Bohuslavizki KH, Paulsen F. Amifostine is a potent radioprotector of salivary glands in radioiodine therapy. Structural and ultrastructural findings. *Strahlenther Onkol* 2005 Apr;181(4):237-45.

Recebido em: 22/09/2010

Aceito em: 28/03/2011

