

**ESTUDO PROSPECTIVO DO USO DO BETANECOL
PREVENTIVO NA FISIOLOGIA DE GLÂNDULAS
SALIVARES E RESULTADOS CLÍNICOS EM
PACIENTES COM CÂNCER DE TIREOIDE
SUBMETIDOS A IODOTERAPIA**

DANIEL CAMPANHÃ

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Mestre
em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

**Orientadora: Dra. Graziella Chagas Jaguar
Coorientador: Dr Eduardo Nóbrega Pereira
Lima**

São Paulo

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Campanhã, Daniel.

Estudo prospectivo do uso do betanecol preventivo na fisiologia de glândulas salivares e resultados clínicos em pacientes com câncer de tireoide submetidos a iodoterapia / Daniel Campanhã – São Paulo, 2018.
63p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:

Oncologia.

Orientadora: Graziella Chagas Jaguar

Descritores: 1. Neoplasias da Glândula Tireoide/Thyroid Neoplasms. 2. Glândulas Salivares/fisiologia/Salivary Glands/physiology. 3. Betanecol/Bethanechol. 4. Estudos Prospectivos/Prospective Studies. 5. Xerostomia/Xerostomia. 6. Radioisótopos do Iodo/Iodine Radioisotopes.

*“A coisa mais indispensável a um homem é reconhecer o uso que deve fazer
do seu próprio conhecimento”
(Platão)*

DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista

Aos meus queridos pais, **Luiz Roberto Campanhã e Eliana Bonetti Campanhã**, por oferecerem toda a estrutura necessária para que eu pudesse transformar meus sonhos em realidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus** pelo caminho concedido e por ter transformado toda dificuldade e obstáculos em uma rica contribuição ao meu aprendizado.

A minha orientadora **Dr^a Graziella Chagas Jaguar**, pela paciência, pela oportunidade de poder aprender e trabalhar ao seu lado, sendo a maior incentivadora de superação dos meus limites.

Ao meu coorientador **Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima**, pelo acolhimento e colaboração inestimável ao projeto.

A minha esposa **Camilla de Almeida Machado Campanhã**, por me incentivar e me apoiar, sempre com muita paciência, em todos os momentos.

Aos meus familiares **Juliana Campanhã Bottini, Alessandro Bottini, Giovanna Bottini, Olivia Bottini, Mariana Campanhã Porsani, Alex Porsani, Helena Porsani, Ana Beatriz Porsani, Enayr Baldin Bonetti, Waldinei Durante Machado, Tânia Regina Machado e Bruna de Almeida Machado** pela ajuda e apoio durante todos esses anos.

Aos Mestres, **Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves, Dr. José Divaldo Prado, Dr. André Caroli Rocha, Prof. Rodrigo Nascimento Lopes e Prof^a Ana Paula Molina** pela paciência, profissionalismo e condução de minha formação.

A minha colega **Dr^a Luana de Campos** pela cumplicidade, alegria e gentileza devotadas ao engrandecimento do trabalho.

Ao **Departamento de Medicina Nuclear, Titulares, Residentes e Funcionários** que acreditaram e me acolheram sempre de forma dedicada e zelosa.

Ao **Departamento de Cabeça e Pescoço** que me incentivou, apoiou contribuindo muito ao enriquecimento desse projeto.

Ao **Departamento de Estomatologia, aos Pós-Graduandos, aos Residentes e aos Funcionários** pela compreensão e auxílio na condução da pesquisa.

Ao Departamento de **Patologia e Diagnóstico, principalmente Dra. Eloisa Olivieri**, pela contribuição e profissionalismo.

Ao **Vinícius F. Calsavara do Departamento de Estatística do CIPE**, por colaborar imensamente no projeto, esclarecendo sempre que possível nossas dúvidas e dificuldades.

A **Suely Francisco** e a todos os **Funcionários da Biblioteca**, pela disponibilidade e auxílio na elaboração da Dissertação

Ao **Departamento de Genética, especialmente a Enfermeira Amanda Pereira** pela contribuição e disponibilidade para ajuda, no decorrer da pesquisa.

A **Todos meus Verdadeiros Amigos** que fizeram e fazem parte direta ou indiretamente desse projeto.

RESUMO

Campanhã D. **Estudo prospectivo do uso do betanecol preventivo na fisiologia de glândulas salivares e resultados clínicos em pacientes com câncer de tireoide submetidos a iodoterapia.** São Paulo; 2018. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: O tratamento com iodoterapia consiste na destruição das células tumorais tireoidianas remanescentes pós-tireodectomia tireoidectomia total. Por mais que tente diminuir, ainda são presentes os efeitos colaterais nas glândulas salivares, causando impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. **Objetivo:** Verificar se o uso profilático do betanecol reduz clinicamente as alterações agudas relacionadas às glândulas salivares em pacientes submetidos à iodoterapia como tratamento adjuvante de carcinomas diferenciados da tireoide e comparar a qualidade de vida entre os pacientes submetidos a iodoterapia com e sem o uso do betanecol. **Método:** Foi realizado estudo prospectivo duplo-cego, avaliando 50 pacientes randomizados e alocados nos Grupos Betanecol (n=26) ou Placebo (n=24). Os pacientes utilizaram 25mg de betanecol ou placebo duas vezes ao dia, iniciando 2 horas após a ingestão do Iodo¹³¹ radioativo e mantendo até 1 mês após o tratamento. O estudo foi dividido em 4 fases: Fase 1 (previamente a Iodoterapia); Fase 2 (após 10 dias da Iodoterapia); Fase 3 (1 mês após a Iodoterapia) e Fase 4 (3 meses após a Iodoterapia). Em todas as fases foram avaliados a intensidade da xerostomia, sialometria e questionário de qualidade de vida da Universidade de Washington (UW QOL) versão 4. **Resultados:** Em relação à xerostomia, os pacientes do grupo betanecol apresentaram menores queixas de boca seca na Fase 2 (p=0,047) e na Fase 3 (p=0,003). Analisando a sialometria, não foi observada diferença estatística entre os grupos em nenhuma fase. Em relação a edema e dor nas topografias de glândulas salivares, observou-se que os pacientes do grupo placebo apresentaram maior incidência dessas

complicações na Fase 2 ($p=0,047$). Ao analisar o QQV, foi encontrada diferença significativa entre os Grupos em relação ao escore médio global na Fase 2 do estudo (Grupo Betanecol foi 91,1% versus 87,1% no Grupo Placebo, $p=0,05$). Analisando cada um dos 12 domínios, notou-se que os pacientes do Grupo Placebo apresentaram pior escore em relação à atividade ($p=0,034$), saliva ($p=0,05$) e humor ($p=0,05$) na Fase 2 e ao paladar ($p=0,05$) e saliva ($p=0,05$) na Fase 3. Foi observado que os pacientes do Grupo Betanecol que receberam dose de Iodo¹³¹ >125mCi, tiveram melhores índices de xerostomia em comparação aos pacientes do Grupo Placebo que receberam a mesma dose. Interessantemente, foram observadas mínimas complicações em glândulas salivares e altos escores de qualidade de vida na Fase 4, para ambos os grupos. **Conclusão:** O uso profilático do betanecol durante a iodoterapia apresentou resultados promissores reduzindo clinicamente a intensidade da xerostomia e incidência de dor e edema em glândulas salivares, impactando na qualidade de vida dos pacientes.

SUMMARY

Campanhã D. **[Prospective study of the use of preventive bethanecol in the physiology of salivary glands and clinical results in patients with thyroid cancer submitted to iodine therapy]**. São Paulo; 2018. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Treatment with iodine therapy consists in the destruction of remaining thyroid tumor cells after total thyroidectomy. The collateral effects are still present even with all the possible management, causing significant impact in the quality of life of the patients. **Objective:** To verify if the prophylactic use of bethanecol clinically reduces the acute effects on salivary glands in patients submitted to iodine therapy as adjuvant treatment for differentiated thyroid carcinomas and to compare the quality of life among patients submitted to iodine therapy with and without the use of bethanechol. **Method:** A prospective, double-blind study was conducted evaluating 50 patients randomized and assigned to the Bethanechol (n = 26) or Placebo (n = 24) groups. The patients used bethanechol 25 mg or placebo twice daily, starting 2 hours after the administration of radioactive iodine¹³¹ and up to 1 month after treatment. The study was divided into 4 phases: Phase 1 (before iodine therapy); Phase 2 (10 days after of iodine therapy); Phase 3 (1 month after iodine therapy) and Phase 4 (3 months after iodine therapy). In all phases, the intensity of xerostomia was evaluated, sialometry tests were performed and the quality of life questionnaire from the University of Washington (UW QOL version 4) was completed. **Results:** Regarding the xerostomia, patients in the bethanechol group presented lower complaints of dry mouth on Phase 2 (p = 0.047) and on Phase 3 (p = 0.003). Analyzing the sialometry, no statistical difference was observed between the groups on any phase. Regarding edema and pain in salivary gland topographies, it was observed that patients in the placebo group presented the highest incidence of complications on Phase 2 (p = 0.047). After QOV analysis, a significant

difference was found between the Groups in relation to the overall mean score on Phase 2 of the study (Bethanecol Group 91.1% versus 87.1% in the Placebo Group, $p = 0.05$). When analyzing all 12 domains, it was observed that the patients on Placebo group presented worse score related to the activity ($p = 0.034$), saliva ($p = 0.05$) and humor ($p = 0.05$) on Phase 2; and to the palate ($p = 0.05$) and saliva ($p = 0.05$) on Phase 3. It was observed that the patients on Bethanecol Group, who received the dose of iodine¹³¹> 125mCi, demonstrated improvement of xerostomia indices when compared to the Placebo Group that received the same dose. Interestingly, minimal complications in salivary glands and high quality of life scores on Phase 4 were observed for both groups. **Conclusion:** The prophylactic use of Bethanecol during iodine therapy presented promising results, clinically reducing the intensity of xerostomia and the incidence of pain and edema in the salivary glands, impacting on patients' quality of life.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Paciente apresentando edema em topografia de glândulas parótidas bilaterais.....	25
Figura 2	Paciente apresentando edema em topografia de glândula submandibular esquerda.....	26
Figura 3	Escala de VAS.....	27
Figura 4	Comparação entre as variáveis avaliadas com a Qualidade de vida entre os Grupos durante as 4 fases do estudo.....	44

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1	Avaliação da severidade da Xerostomia.....	25
Tabela 1	Variáveis clínicas presentes nos 50 pacientes.....	30
Tabela 2	Variáveis clínicas dos pacientes em ambos os Grupos.....	32
Tabela 3	Distribuição dos pacientes de acordo com a realização dos exames de Sialometria e QQV, nas 4 Fases do estudo.....	33
Tabela 4	Avaliação da severidade da xerostomia durante e após a iodoterapia entre os Grupos.....	34
Tabela 5	Fluxo salivar total (ml/min) não-estimulado nos Grupos Betanecol e Placebo durante as quatro Fases.....	36
Tabela 6	Avaliação da presença de Edema na topografia das glândulas salivares parótidas e submandibulares entre os Grupos, após a iodoterapia.....	37
Tabela 7	Avaliação da presença da dor nas três fases pós Iodoterapia entre os Grupos.....	38
Tabela 8	Associação entre as doses de Iodo ¹³¹ e a incidência de xerostomia entre Grupo Betanecol e Grupo Placebo, nas fases do estudo.....	40
Tabela 9	Média dos 12 domínios do QQV-UW em ambos os Grupos nas 4 fases.....	42

Tabela 10	Comparação entre os Grupos em relação à média global dos 12 domínios do UW-QOL nas 4 fases do estudo.....	43
Tabela 11	Efeitos colaterais relatados pelos pacientes em relação ao uso do Betanecol/Placebo.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcento/ Porcentagem
β	Beta
CDT	Carcinoma Diferenciado de Tireoide
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
CP	Cabeça e Pescoço
DIT	Diiodotirosina
DP	Desvio Padrão
G1	Grau 1
G2	Grau 2
G3	Grau 3
G4	Grau 4
I¹³¹	Iodo 131 radioativo/ Isótopo de Iododeto de Sódio
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
INCA	Instituto Nacional de Câncer
K⁺	Potássio
mCi	Milicuries
Mg	Miligrama
Min	Minuto
MIT	Monoiodotirosina
ml	Mililitro
mSv/h	Milisieverts por hora
N	Número da amostra
Na⁺	Sódio
NIS	Sodium Sodium Symporter
PCI	Pesquisa de Corpo Inteiro
QQV	Questionário de Qualidade de Vida

QQVUW	Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington
RT	Radioterapia
SE	Sistema Estimulada
SNE	Saliva Não Estimulada
T3	Triiodotironina
T4	Tetraiodotironina
UTR	Unidade de Terapia de Radioisotopo
v	Versão

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	4
3	REVISÃO DA LITERATURA	5
3.1	Tireoide.....	5
3.1.1	Anatomia	5
3.1.2	Fisiologia	5
3.2	Câncer de Tireoide	6
3.3	Glândulas salivares e iodoterapia.....	8
3.4	Cloreto de betanecol	12
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	19
4.1	Critérios de Inclusão	19
4.2	Critérios de Exclusão	19
4.3	Recrutamento dos pacientes	20
4.4	Randomização.....	20
4.5	Medicamento/Placebo	21
4.6	Medicina Nuclear	22
4.7	Coleta de dados	23
4.7.1	Mensuração de fluxo salivar	24
4.7.2	Xerostomia	25
4.7.3	Sialoadenite.....	25
4.7.4	Questionário de Qualidade de Vida.....	28
4.7.5	Efeitos Adversos.....	27
4.7.6	Medicamentos em uso	28
4.8	Análise estatística.....	28

5	RESULTADOS	30
5.1	Descrição da população total estudada.....	30
5.2	Descrição dos grupos.....	31
5.3	Adesão dos pacientes durante nas 4 fases do estudo	32
5.4	Avaliação da Xerostomia entre os grupos nas 4 fases do estudo	33
5.4.1	Fase 1 (PRÉ- IODOTERAPIA)	33
5.4.2	Fase 2 (10 dias após a Iodoterapia)	33
5.4.3	Fase 3 (30 dias após a Iodoterapia)	34
5.4.4	Fase 4 (90 dias após a Iodoterapia)	34
5.5	Avaliação da Sialometria entre os grupos betanecol e placebo nas 4 fases do estudo	35
5.5.1	Fase 1 (PRÉ-IODOTERAPIA)	35
5.5.2	Fase 2 (10 dias após a Iodoterapia)	35
5.5.3	Fase 3 (30 dias após a Iodoterapia)	35
5.5.4	Fase 4 (90 dias após a Iodoterapia)	36
5.6	Incidência de Edema em topografia das glândulas parótidas e submandibulares entre os grupos betanecol e placebo..	37
5.7	Avaliação da presença de dor em topografia das glândulas parótidas e submandibulares entre os grupos betanecol e placebo..	38
5.8	Associação entre a dose de IODO ¹³¹ e queixa de xerostomia em ambos os grupos	39
5.9	Avaliação do Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington (QQVUW) versão 4.0.....	40
5.9.1	Fase 1 (PRÉ-IODOTERAPIA)	40
5.9.2	Fase 2 (10 dias após a Iodoterapia)	41
5.9.3	Fase 3 (30 dias após a Iodoterapia)	41
5.9.4	Fase 4 (90 dias após a Iodoterapia)	42
5.10	Comparação das variáveis estudadas com a qualidade de vida entre os grupos betanecol e placebo.....	43
5.11	Avaliação dos efeitos adversos	44
6	DISCUSSÃO	46

7	CONCLUSÕES	54
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

ANEXOS

- Anexo 1** Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP
- Anexo 2** Questionário de Qualidade de Vida - Universidade de Washington
- Anexo 3** Ficha Clínica de coleta de dados
- Anexo 4** Diário dos Sintomas do betanecol ou placebo

APÊNDICE

- Apêndice 1** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1 INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino, afetando mais freqüentemente as mulheres do que os homens, entre 25 a 65 anos de idade. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), representa entre 1% a 5% de as neoplasias em mulheres, sendo o quarto tumor mais comum nesta população. As taxas de incidência vêm aumentando em mais de 5% por ano/década, sendo esta progressão atribuída ao maior número de diagnósticos realizados atualmente, em tumores que medem menos de 2 cm no diâmetro (DAVIES e WELCH 2006). Esse tumor é dividido em carcinomas diferenciados (carcinomas papilíferos, foliculares e variantes), carcinomas pouco diferenciados e os carcinomas indiferenciados.

Considera-se a tireoidectomia total, associada com o esvaziamento de linfonodos, quando comprometidos, como o tratamento ideal para os carcinomas bem diferenciados de tireoide (KOWALSKI 2002). Complementarmente ao tratamento cirúrgico, a literatura estabelece o uso da Iodoterapia através do isótopo Iodeto de Sódio-131 (I^{131}) (SOUZA et al. 2006). O objetivo da Iodoterapia é, promover a ablação (por emissão de radiação) de todos os possíveis microfocos de tecido tireoidiano que não tenham sido removidos cirurgicamente e ainda, simultaneamente, tratar possíveis micrometástases.

O maior fator limitante para o tratamento incluindo iodoterapia é a tolerância dos tecidos normais (NOAPARAST e HOSSEINIMEHR 2013;

FARD-ESFAHANI et al. 2014). Efeitos secundários ao tratamento podem ocorrer e em alguns casos existem relatos de associações com as doses empregadas (ALMEIDA e KOWALSKI 2010). As complicações mais comumente relatadas durante o tratamento com I^{131} são: náuseas, vômitos, epigastria, assim como alterações no paladar, disfunções das glândulas salivares, com consequente diminuição de fluxo salivar, sintomas de xerostomia e sialoadenites (inflamação das glândulas salivares), com impacto na qualidade de vida dos pacientes (MANDEL e MANDEL 2003; REMY et al. 2008).

De acordo com a literatura, uma incidência que varia entre 11% a 50% dos pacientes que são submetidos à iodoterapia reportam sialodinite, com quadro de dor e edema em topografia de glândulas salivares (CAGLAR et al. 2002; KIM et al. 2014). Um estudo longitudinal recente, realizado em um hospital da Korea incluindo 213 pacientes submetidos à iodoterapia, demonstrou que cerca de 40% destes pacientes desenvolveram alguma alteração nas glândulas salivares, sendo que 16% deles permaneceram com sintoma de xerostomia por até 5 anos após serem tratados com a iodoterapia (JEONG et al. 2013).

O restrito número de estudos e consequente falta de entendimento do desenvolvimento e progressão das disfunções das glândulas salivares induzida pela iodoterapia faz com que também não exista nenhum método de prevenção e tratamento eficaz para essa complicação. Em geral, utilizam-se terapias paliativas a base de lubrificantes orais, substituto salivar, enxaguatórios, acupuntura e eletroestimulação (DALEY e LOVAS 1991; DIAZ-ARNALD e MAREK 2002). Alguns estudos indicam medicamentos

citoprotetores como a amifostina e também os parassimpatomiméticos como a pilocarpina, os quais possuem indicação limitada devido ao grande número de efeitos colaterais (MA et al. 2009; AKTOZ et al. 2012). E, em casos de sialodenites persistentes, recentes pesquisas sugerem a sialoendoscopia (BHAYANI et al 2015).

Atualmente, observa-se um crescente número de trabalhos que avaliaram a eficácia do cloreto de Betanecol para a prevenção e tratamento das disfunções das glândulas salivares em pacientes submetidos a radioterapia em região de cabeça e pescoço. No entanto, nenhum destes trabalhos estão relacionados com os efeitos do Iodo¹³¹ radioativo (EPSTEIN et al. 1994; JHAM et al. 2007, JAGUAR et al. 2015). O Cloreto de Betanecol é um éster carbâmico de β -metilcolina análogo da acetilcolina que estimula o Sistema Autonomo Parassimpático, utilizado como um sialogogo com resultados promissores por apresentarem efeitos colaterais reduzidos.

O uso preventivo do betanecol durante a radioterapia foi avaliado por JAGUAR et al. (2015) com resultados satisfatórios para fluxo de saliva não-estimulada (SNE), queixa de xerostomia e qualidade de vida. Diante das possíveis vantagens do betanecol e da experiência desta Instituição com esta medicação em pacientes submetidos a radioterapia, o nosso raciocínio foi avaliar se o uso do betanecol durante a Iodoterapia, também reduz as alterações agudas relacionadas às glândulas salivares como a queixa de xerostomia, incidência de sialodenite e melhora a qualidade de vida da população estudada.

2 OBJETIVOS

- 1 Verificar se o uso profilático do betanecol reduz clinicamente as alterações agudas relacionadas às glândulas salivares em pacientes submetidos à iodoterapia como tratamento adjuvante de carcinomas diferenciados da tireoide.
- 2 Comparar a qualidade de vida entre os pacientes submetidos a iodoterapia com e sem o uso do betanecol.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 TIREOIDE

3.1.1 Anatomia

A glândula da tireoide está localizada na região anteroinferior cervical, entre a quinta vertebra cervical e primeira torácica, anterior à laringe. Apresenta-se como glândula única, dividida em 2 lobos laterais geralmente simétricos, unidos no plano mediano por tecido glanular denominado istmo (PINEDA et al. 1979; JUNQUEIRA e CARNEIRO 2004). Foi descrita e identificada como órgão pela primeira vez por Thomas Wharton no século XVII, por volta de 1656 (MCCURLEY 1995).

3.1.2 Fisiologia

Fisiologicamente, a absorção do iodo, na forma de iodeto, é realizada pelo trato gastrintestinal e transportada pelo plasma até a Tireoide, onde é absorvido pela membrana das células tireoidianas junto a uma proteína transportadora de membrana chamada de Natrium Sodium Symporter-NIS. Esta proteína depende do gradiente de sódio (Na^+) gerado pela bomba de sódio/potássio (Na^+/K^+ ATPase) para realizar suas atividades. É uma proteína co-transportadora, responsável pela captação de iodo nas células foliculares tireoidianas e também, em outros tecidos, como glândula salivar, glândula mamária e estômago.

Após a absorção, o iodeto é concentrado, oxidado, e incorporado à

tireoglobulina. Com isso, o Iodo se incorpora ao colóide sob as formas de monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT), que posteriormente se combinam em triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4) na molécula de tireoglobulina, formando-se os dois principais hormônios da glândula (ROUSSET e DUNN 2008). Estes são liberados no exterior do folículo para a corrente sanguínea, onde se ligam a receptores existentes no núcleo de suas células alvo e o resultado final é o aumento generalizado da atividade metabólica funcional em todo o corpo. Esses hormônios controlam o metabolismo da fisiologia cardíaca, dos ossos, sistema nervoso central e regula a expressão gênica, ao se ligarem com seus devidos receptores (LOPEZ et al. 2008).

A excreção do Iodeto se dá pela filtração dos rins e apenas um quinto é removido da circulação pelas células da tireoide e utilizado na síntese dos hormônios da referida glândula (ESKANDARI et al. 1997).

3.2 CÂNCER DE TIROIDE

A neoplasia de tireoide é considerada a mais frequente entre os cânceres de glândulas endócrinas, consistindo em 90% das neoplasias (GONÇALVES FILHO e KOWALSKI 2005). Apresenta maior incidência entre as mulheres, sendo observada uma relação mulheres/homens de 3:1 (JEMAL et al. 2009).

De acordo com sua histologia, os tumores de tireoides podem ser classificados em carcinomas bem diferenciados (papilífero, folicular e

variantes), medulares e anaplásicos ou indiferenciados (GONÇALVES FILHO e KOWALSKI 2005). Dentre os carcinomas de tireoide, 75 a 80% deles correspondem ao carcinoma papilífero, principalmente na faixa etária entre 30 a 50 anos. Já o carcinoma folicular representa cerca de 10 a 20% dessas neoplasias, com pico de incidência entre 50 e 60 anos (KOWALSKI 2002), os carcinomas medulares correspondem em seu total de 5 a 10% e de 3 a 5% aparecem os carcinomas anaplásico (PACINI et al. 2006).

A tireoidectomia total associada com o esvaziamento de linfonodos, quando afetados, é considerada o tratamento ideal para o câncer de tireoide. Este procedimento permite o seguimento com dosagem de tireoglobulina, que é um importante marcador tumoral (KOWALSKI 2002). Como tratamento complementar ao tratamento cirúrgico, a literatura estabelece como critério o uso da Iodoterapia através do I^{131} em função do seu baixo custo, maior eficácia na destruição da célula tireoidiana e da meia-vida de oito dias (SOUZA et al. 2006). A dose administrada de I^{131} para terapia ablativa varia de 30 a 150mCi, tornando-se às vezes necessário doses maiores ou adicionais (NEWKIRK et al. 2000).

A ação do I^{131} deve-se a elevada expressão da proteína NIS nos tumores de tireoide, possibilitando assim a entrada do isótopo na célula folicular e a sua subsequente ação destrutiva (GRAF 2005). Pela expressão da proteína NIS nas células das glândulas salivares, autores relatam que uma significativa dose de Iodo pode ser absorvida e secretada pelas glândulas salivares, levando assim a possíveis complicações simultaneamente instaladas (KITAMURA et al. 1959; MANDEL e MANDEL

2003; CHOI et al. 2013).

3.3 GLÂNDULAS SALIVARES E IODOTERAPIA

As glândulas salivares são órgãos exócrinos importantes para manter a integridade dos tecidos orais, através da secreção salivar. As glândulas salivares maiores encontram-se aos pares e incluem as glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais, sendo as submandibulares responsáveis por cerca de 70% da produção de saliva não estimulada e os outros 35% pelas parótidas, sublinguais e pelas glândulas salivares menores e acessórias (HUMPHREY e WILLIAMSON 2001).

O produto final, a saliva, produzido e secretado pelas glândulas salivares, é composto por eletrólitos, proteínas/enzimas, imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM), compostos orgânicos e outros componentes (HUMPHREY e WILLIAMSON 2001; TANDLER et al. 2001). Com isso, além de exercer suas funções de lubrificação e formação do bolo alimentar, também exerce atividade antimicrobiana, maturação e remineralização do esmalte, clearance, paladar e proteção contra estímulos mecânicos e químicos (WANG et al. 1998; DIAZ-ARNOLD e MAREK 2002).

As glândulas salivares são órgãos frequentemente afetados por diversas doenças sistêmicas e terapias medicamentosas. Condições sistêmicas, incluindo desordens autoimunes, desordens hormonais, desordens neuronais, depressão, tratamento antineoplásico que inclui radioterapia na região de cabeça e pescoço, quimioterapia ou Iodoterapia e

mais de 500 medicamentos interferem no funcionamento das glândulas salivares, tendo, como efeito principal a xerostomia (sintoma de boca seca), a sialodinite e o quadro de hipossalivação (diminuição objetiva do fluxo salivar) (DALEY e LOVAS 1991).

Especula-se que o iodeto de sódio, responsável pela ativação do transporte de Iodo, fique concentrado nas células dos ductos glândulares, onde, em doses entre 75 e 100 mCi, pode, inclusive, ocorrer a obstrução ductal (MANDEL e MANDEL 2003; MISHKIN 2004; BRUNO et al. 2004; CHOI et al. 2013). A inflamação do ducto pode levar a esclerose e constrição, com conseqüente estreitamento da luz do ducto e diminuição do fluxo salivar (MANDEL e MANDEL 2003; MANDEL 2013). Pesquisas mostram que fatores como a dose de iodo, presença e quantidade de tecido Iodoconcentrante residual e a presença de metástase podem ser determinantes para o desenvolvimento das alterações em glândulas salivares (MANDEL e FATEHI 1992; MANDEL 2013). Pacientes com baixa captação residual, bem como os que apresentam ausência de metástases, estão predispostos a uma maior incidência de sialoadenite, devido a um aumento dessa concentração indesejada do Iodo¹³¹ nas glândulas salivares, podendo persistir por até um ano após a ingestão do radiofarmaco (ALEXANDER et al. 1998). Além do processo inflamatório, um estudo de CHOI et al. (2013) submetido em animas, mostrou que os danos nas glândulas salivares podem apresentar fibrose e atipias nas células periacinoductal.

Dados da literatura apontam que apesar de todas as glândulas salivares estarem envolvidas no transporte do Iodo e, conseqüentemente, sofrerem o efeito adverso, a glândula parótida parece ser a mais afetada pela iodoterapia, com redução de aproximadamente 40% do fluxo salivar secretado, redução esta que pode ser intensificada com o passar do tempo (RIGLER e SCANLON 1955). Autores acreditam que o efeito dose-dependente do I^{131} pode ser tardio e a secreção salivar tende a diminuir gradualmente com o tempo devido a fibrose periductal causada pela radiação com o Iodo (MALPANI et al. 1996). Os autores sugerem que, por secretar principalmente a saliva estimulada, a glândula parótida permanece impregnada com o Iodo radioativo por períodos mais longos, o que poderia justificar a maior inflamação ductal e sintomatologia. Além disso, outro fator a ser considerado é que as células serosas parecem ser mais sensíveis ao Iodo quando comparadas às células mucosas (MANDEL e MANDEL 2003; MANDEL 2013).

A sialoadenite é uma das complicações mais comuns do tratamento de iodoterapia para ablação de tecido tireoidiano após tireoidectomia (KIM et al. 2014). Definida como uma inflamação das glândulas salivares, é comumente causada em decorrência da obliteração do ducto salivar (SEIFERT 1971; SEIFERT 1976a e b). Um estudo com 203 pacientes demonstrou uma incidência de sialodenite em 33% (67/203) dos pacientes. Neste estudo, em 80.6% dos casos (54/67) a glândula parótida estava envolvida (unilateralmente: 14; bilateralmente: 40), e em 46.3% (31/67) a glândula submandibular foi afetada (unilateralmente em 8 casos e

bilateralmente em 23). A freqüência de sialodenite mostrou uma associação linear e dose-dependente. Vale ressaltar que, 27% (55/203) dos pacientes apresentaram uma perda transitória e dose-dependente de paladar e de olfato (ALEXANDER et al. 1998).

Por outro lado, em estudo de coorte que avaliou a qualidade de vida de pacientes submetidos à iodoterapia, em doses menores que 150 mCi, entre gêneros distintos, através de Questionários de Qualidade de Vida para xerostomia, em 3 grupos de etapas distintas, os autores observaram baixa incidência de queixas clínicas e preservação da qualidade de vida (FERDERLE 2011).

O diagnóstico da sialodenite é estabelecido, principalmente, através do histórico e quadro clínico como dor e edema em topografia de glândulas salivares. Porém, quando se tem o diagnóstico de sialoadenite induzida por iodoterapia, os tratamentos são limitados e muitas vezes apenas paliativos, incluindo apenas anti-inflamatórios, lubrificantes orais e orientações de higiene (AFRAMIAN et al. 2006; ALMEIDA e KOWALSKI 2010). Como consequência do pouco entendimento sobre os efeitos do Iodo nas glândulas salivares. CHARALAMBOUS (2017), em uma revisão de literatura verificou os principais manejos dos efeitos colaterais em glândulas salivares, induzida pelo Iodo I^{131} , farmacológicos e não farmacológicos. A Pilocarpina e a Amifostina, ambos são medicamentos que causam efeitos indesejados. A Amifostina teve baixa adesão, pela complexidade de logística e pela sua toxicidade, igualmente a Pilocarpina, cuja toxicidade tende a ser também, o principal motivo de baixa adesão, os pacientes são relutantes no que diz

respeito a adição de mais medicamentos em seu tratamento polifarmacológico. Em intervenções não farmacológicas o autor cita massagens, aromaterapia, acupuntura, uso de vitamina C e Vitamina E, utilização de Gomas insípidas, uso de suco e doce de limão e mel com tomilho, com relativo efeito positivo nos danos das glândulas salivares, embora alguns sejam utilizados ainda em caráter experimental.

Após se esgotarem os recursos conservadores, a literatura aponta a Sialoendoscopia como uma possível intervenção para tratamento dos efeitos colaterais da Iodoterapia (MK, 2015-Thyroid). A técnica, minimamente invasiva ao tratamento de sialoadenite, foi introduzida em 1988. O aparelho de endoscopia oferece não só subsídio óptico, mas também é capaz de irrigar a árvore canicular e dilatar estenoses nos ductos glandulares (ACHIM et al. 2017).

3.4 CLORETO DE BETANECOL

O cloreto de betanecol é um éster carbâmico de β -metilcolina análogo da acetilcolina, porém ao contrário desta ele é resistente à destruição pelas colinesterases, resultando assim, em uma atividade mais prolongada (EPSTEIN et al. 1994). Este agonista colinérgico apresenta mecanismo de ação similar ao da pilocarpina, estimulando o sistema nervoso parassimpático e atuando principalmente em receptores M3. Sua principal indicação é no tratamento de retenção urinária aguda pós-operatória e retenção urinária causada pela atonia neurogênica da bexiga (EPSTEIN et

al. 1994).

A forma mais comum de se utilizar o cloridrato de betanecol é sob a forma de comprimidos. As doses ministradas com segurança e efeito satisfatório são de 2 comprimidos de 25mg cada, perfazendo um total diário de 50mg. O efeito tem início nos primeiros trinta minutos a partir da ingestão do medicamento, podendo exigir de sessenta a noventa minutos para alcançar a efetividade máxima. Após a administração oral, a duração do efeito perdura em geral 1 hora (EPSTEIN et al. 1994; GORSKY et al. 2004).

As contraindicações do fármaco são voltadas para pacientes com asma brônquica, úlcera péptica latente, hipertireoidismo, bradicardia pronunciada; hipotensão; instabilidade vasomotora; coronopatias, epilepsia, doença de Parkinson e hipersensibilidade à droga. Os efeitos adversos após a administração oral são raros sendo descritos contrações ou cólicas abdominais; diarreia; poliúria; hipotensão; rubor facial, sudorese excessiva, náuseas, vômitos, cefaléia, asma; lacrimação, tremor; hipotermia e urticária. É descrito maiores efeitos colaterais quando a administração é subcutânea e a dosagem superior a 50mg por dia (GORSKY et al. 2004).

Diversos estudos têm avaliado o cloreto de betanecol como um estimulante em potencial de saliva para pacientes com quadro de xerostomia e hipossalivação submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço 38-41. Tais autores mostram resultados promissores e mínimos efeitos adversos. EPSTEIN et al. (1994) ao avaliarem o uso do betanecol (25mg, 3 vezes ao dia) no tratamento de xerostomia em 29 pacientes submetidos à radioterapia em cabeça e pescoço e os possíveis efeitos colaterais desta

droga, verificaram aumento significativo na produção de saliva ($p=0,003$) e apenas 1/29 pacientes apresentou sensibilidade gengival. Não foi verificado nenhum outro efeito colateral com o uso do betanecol (EPSTEIN et al. 1994).

Ao contrário da radioterapia externa, a qual apresenta diversos estudos mostrando a eficácia de drogas colinérgicas no estímulo das glândulas salivares, poucos estudos avaliaram a eficácia destas drogas nas disfunções das glândulas salivares associados à iodoterapia. AFRAMIAN et al. (2006) publicaram um estudo mostrando a eficácia de uma única dose de 5 mg de pilocarpina para aumentar fluxo salivar não-estimulado e estimulado em cinco pacientes portadores de câncer de tireoide submetidos à iodoterapia adjuvante há pelo menos 3 meses antes da realização do estudo. Os resultados mostraram significativo aumento do fluxo salivar não-estimulado e estimulado em quatro pacientes, sem alterações significativas das pressões sistólica e diastólica, pulso e temperatura corporal (AFRAMIAN et al. 2006). SILBERSTEIN (2008) publicou resultados com o uso de 5 mg de pilocarpina de 8 em 8 horas em um estudo cego, controlado com 60 pacientes por uma semana logo após a iodoterapia na tentativa de prevenir a ocorrência de sialodenite associada à iodoterapia. Este estudo mostrou que a pilocarpina não reduz a ocorrência de sialodenite causada pelo Iodo radioativo (SILBERSTEIN 2008).

Na tentativa de descrever a eficácia e a viabilidade da pilocarpina no tratamento de xerostomia em pacientes submetidos à iodoterapia, ALMEIDA e KOWALSKI (2010) avaliaram 108 pacientes submetidos à iodoterapia

adjuvante, onde 65.4% (70 pacientes) relataram xerostomia pelo menos um período do dia e 11.2% (12 pacientes) durante todo o dia. Destes 70 pacientes, somente 5 pacientes preencheram os critérios de inclusão para o protocolo de tratamento com a pilocarpina (3 doses de 5 mg ao dia por uma semana). O efeito colateral mais comumente relatado pelos pacientes foi a sudorese, afetando 4 dos 5 pacientes. Cansaço e dor de cabeça foram relatados por 3 dos 5 pacientes. Aumento da frequência urinária, lacrimejamento, calafrios, tontura e náusea foram constatados em 2 dos 5 pacientes. Alterações na pressão arterial e taquicardia foram observadas em um mesmo paciente. Avaliando o alívio da xerostomia após o uso da pilocarpina, dois pacientes relataram melhora significativa na sensação de boca seca, mas um deles apresentou diversos efeitos colaterais considerando o uso por longo período inaceitável. Os autores mostraram resultados não favoráveis ao uso da pilocarpina como tratamento de rotina para estes pacientes, visto que os benefícios não sobrepujaram os efeitos colaterais (ALMEIDA e KOWALSKI 2010).

Porém, apesar do aumento no número de relatos de sialoadenite em decorrências da iodoterapia, não existem trabalhos que avaliaram prospectivamente o uso do betanecol na prevenção de sialoadenite aguda em pacientes com câncer de tireoide submetidos a esta terapia. Outro fator importante, é que nenhum trabalho avaliou a qualidade de vida destes pacientes antes e após o uso do betanecol. Este estudo permitirá avaliar o real impacto do betanecol na prevenção das disfunções glândulares agudas e o seu benefício do ponto de vista do paciente. Este agonista colinérgico

apresenta mecanismo de ação semelhante à pilocarpina, estimulando o sistema nervoso parassimpático (JHAM et al. 2007). Entretanto, parece atuar em receptores mais específicos, principalmente nos receptores M3, não ativando os adrenoreceptores α_1 e β , como a pilocarpina. Sua principal indicação é no tratamento de retenção urinária aguda pós-operatória e retenção urinária causada pela atonia neurogênica da bexiga (EPSTEIN et al. 1994, GORSKY et al. 2004).

Apenas dois ensaios clínicos avaliaram o efeito do betanecol para tratamento de xerostomia radio-induzida. EPSTEIN et al. (1994) foram os primeiros a explorar o cloreto de betanecol como um estimulante em potencial de saliva pós-RT. Eles avaliaram o uso do betanecol (25mg, 3 vezes ao dia) no tratamento de xerostomia em 29 pacientes submetidos à RT em cabeça e pescoço e os possíveis efeitos colaterais desta droga. Os autores verificaram aumento significativo na produção de saliva ($p=0,003$) e apenas 1/29 pacientes apresentou sensibilidade gengival. Não foi verificado nenhum outro efeito colateral com o uso do betanecol.

GORSKY et al. (2004) compararam betanecol e pilocarpina no tratamento de xerostomia em 34 pacientes pós-RxT, durante 2 a 3 semanas de uso das drogas. Os autores observaram significância estatística tanto para o fluxo de SNE quanto para a queixa de xerostomia em ambos os grupos de drogas. Os pacientes do Grupo Betanecol apresentaram melhores índices em relação ao paladar e a deglutição comparado com o Grupo Pilocarpina.

Um estudo recente conduzido por JHAM et al. (2007) foi o primeiro a avaliar o uso do betanecol concomitante à RT, como método de prevenção de xerostomia. Estes autores estudaram 55 pacientes submetidos à RT-2D com dose mínima em ambas as parótidas de 45 Gy. Os pacientes foram randomizados para o uso de 25 mg de betanecol (liberan®) 3 vezes ao dia (grupo 1) ou saliva artificial (OralBalance®) (grupo 2). O betanecol foi administrado no primeiro dia da RT até o término do tratamento. A xerostomia e o fluxo salivar foram avaliados antes, durante (entre a 15ª e 19ª sessão de RT), imediatamente após a RT e 2 meses após o término da RT. Eles observaram que durante as duas primeiras semanas de RT, a maioria dos pacientes de ambos os Grupos já referia xerostomia (50,0% no Grupo do Betanecol e 45,0% no Grupo com Saliva artificial). No entanto, aproximadamente 2 meses após o término da RT, a xerostomia esteve presente em 46,2% dos pacientes do grupo 1 comparado com 82,4% no grupo 2 ($p=0,05$). Em relação ao fluxo salivar, os autores observaram diferença estatística em relação ao fluxo de SNE apenas no período imediatamente após a RxT ($p= 0,03$). Apenas 1/55 pacientes foi excluído por apresentar sudorese grau 2 de acordo com o Instituto Nacional de Câncer-INCA-Critério_de Terminologia Comum para Efeitos Adversos. Eles sugerem que o uso do betanecol concomitante a RT em cabeça e pescoço está associado com significativo aumento de fluxo de SNE imediatamente após a RT e apresenta mínimos efeitos colaterais. No entanto, enfatizam a necessidade de novos estudos com um número maior de pacientes para assim, poder determinar o real benefício da droga. JAGUAR et al. (2015)

avaliou o uso profilático do Betanecol para tentar prevenir as disfunções das glândulas salivares durante o tratamento de RT de CP em 97 pacientes. Estes foram alocados em dois grupos Placebo e Betanecol, e os resultados foram significativos estatisticamente positivos para os pacientes que utilizaram o Betanecol nos parâmetros salivares. Concluindo a eficácia do sialogogo na diminuição dos danos nas glândulas salivares.

4 PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado e revisado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do A.C. Camargo Cancer Center número de aprovação 2126/15 (Anexo 1).

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com idade igual ou maior que 18 anos que apresentavam carcinoma de tireoide bem diferenciados, com propósito de realizar tireoidectomia total associado à iodoterapia.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1- Pacientes com úlcera péptica, asma brônquica, hipotensão, epilepsia, doença de Parkinson, aqueles em uso de antidepressivos tricíclicos, anti-histâmnicos com efeito anticolinérgico (beta-bloqueadores) e os com hipersensibilidade a algum componente do betanecol;
- 2- Pacientes que receberam qualquer iodoterapia prévia;
- 3- Pacientes que realizaram tireoidectomia em outra Instituição;
- 4- Pacientes que possuem doenças prévias de glândulas salivares.

4.3 RECRUTAMENTO DOS PACIENTES

De julho de 2016 a março de 2017, um total de 57 pacientes preencheu os critérios de inclusão do estudo, sendo assim orientados quanto à caracterização do estudo (randomizado duplo-cego). Todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participar da pesquisa (Apêndice -1).

4.4 RANDOMIZAÇÃO

Os pacientes foram randomizados de modo centralizado. As tabelas de randomização foram confeccionadas levando-se em consideração uma randomização em bloco de 8 pacientes, ou seja, a cada 8 pacientes ocorrerá um equilíbrio entre os casos alocados nos Grupos A e B do estudo. A seqüência da tabela de randomização foi colocada em envelopes individuais, selados e com numeração seqüencial dividido para cada grupo de estratificação. Os pacientes foram estratificados considerando-se as variáveis: dose de I^{131} e idade. Portanto existiram 2 tabelas de randomização e 2 numerações seqüenciais de envelopes.

Os pacientes foram randomizados e alocados nos grupos (A e B), no dia da internação para realizar a iodoterapia, pois como um dos critérios de estratificação era a dose de I^{131} e esta só é definida pelo médico da medicina nuclear, no dia da internação. Com isso, dos 57 pacientes recrutados, 07 desistiram do estudo, por motivos pessoais, no dia da

internação na Unidade de Terapia de Radioisotopo (UTR), e portanto, não foram randomizados. Assim, 50 pacientes foram randomizados e alocados, sendo 26 no Grupo A e 24 no Grupo B.

O nome dos pacientes, registro no hospital e o número do envelope (letra de alocação no estudo) foram registrados detalhadamente em fichas clínicas específicas para o estudo (Anexo 3).

4.5 MEDICAMENTO/PLACEBO

O cloreto de betanecol e o placebo foram mascarados pela farmácia de manipulação – Rochafarma, localizada em São Paulo, seguindo todas as normas de um estudo duplo-cego (cor, forma e peso semelhantes), sendo, portanto, a Rochafarma a responsável pela formulação, embalagem e garantia dos mesmos. A medicação/Placebo atende às especificações citadas no Merck Index, 12th Edition, 1996, quanto às características organolépticas, físico-químicas e teor. Todas as cápsulas foram de tamanho nº 4, de cor vermelha-branca e os potes rotulados com a identificação Grupo A e Grupo B.

Todos os frascos foram armazenados em lugar específico no Departamento de Estomatologia com total segurança (temperatura ambiente sem contato com luz e água). Toda a contabilidade de entrada e de retorno do betanecol/placebo foi realizada pelo pesquisador principal.

Todos os 50 pacientes randomizados receberam um frasco (A ou B) que continha betanecol ou placebo, no dia da internação para a iodoterapia,

na UTR do A.C.Camargo Cancer Center. Todos estes pacientes iniciaram a medicação 2 horas após a ingestão do I^{131} com prescrição de 01 cápsula a cada 12 horas, sob a supervisão do pesquisador e equipe médica do setor da UTR. Após a alta hospitalar (média de 2 dias), os pacientes foram orientados a levar o frasco de medicação para o domicílio e manter o uso com a mesma posologia até completar 30 dias do término do tratamento (receberam a prescrição por escrito). Todos os frascos foram devidamente etiquetados com o nome e registro hospitalar do paciente.

Em relação à quebra do código cego, a farmacêutica da empresa Manifarma foi responsável pelo contato e ficou disponível em tempo integral durante todo o estudo. Após o término da fase experimental, os Grupos foram revelados para os pesquisadores como sendo:

Grupo A = Betanecol

Grupo B = Placebo.

4.6 MEDICINA NUCLEAR

Todos os pacientes realizaram a iodoterapia de maneira padronizada pelo Departamento de Medicina Nuclear do A.C.Camargo Cancer Center. Para este tratamento, o paciente recebe um manual sobre os devidos preparos e cuidados durante e após a terapia. Em seguida, é agendada a Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) diagnóstica (pré-dose terapêutica), que é um estudo cintilográfico cujos objetivos visam a identificação do tecido remanescente pós-cirúrgico e detecção e localização dos sítios de

metástases funcionantes (iodoconcentrantes) para posterior definição da dose de tratamento com Iodo-131 (dose ablativa de tecido remanescente ou dose para tratamento das metástases). Nessa mesma data, são solicitados exames laboratoriais (dosagem de TSH, tireoglobulina e antitireoglobulina) e é agendado o dia da internação. Aproximadamente 6 semanas após a tireoidectomia total é feita a internação, onde é calculada e administrada a dose individual de cada paciente de I^{131} via oral, no Setor de Unidade de Terapia Radioisotópica (UTR), local adequado que segue as normas de segurança da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). No dia seguinte, é monitorada a Taxa de Exposição do paciente e sua alta hospitalar ocorrerá caso este valor seja menor ou igual a 0,03 mSv/h, medido a dois metros do paciente (norma CNEN-NE-3.05). O período de internação varia entre 24 a 72 horas, dependendo da dose recebida e da velocidade de eliminação do iodo pelo paciente. No mesmo dia da alta hospitalar o paciente é submetido a uma nova PCI (pós-dose terapêutica) com o objetivo de pesquisar sítios de tecidos tireoidianos funcionantes não identificados na PCI diagnóstica e avaliar a incorporação de Iodo-131 no tecido remanescente pós-cirúrgico ou nas metástases já identificadas.

4.7 COLETA DE DADOS

As variáveis como sexo, idade, neoplasia e dose de iodo¹³¹ foram coletadas dos prontuários dos pacientes e anotadas em ficha específica para este estudo (Anexo 3). Os pacientes foram avaliados em quatro fases

experimentais, como se segue:

Fase 1 - previamente a Iodoterapia

Fase 2 - após 10 dias da Iodoterapia

Fase 3 - 1 mês após a Iodoterapia

Fase 4 - 3 meses após a Iodoterapia

Em todas as fases do estudo foram realizados: mensuração do fluxo salivar, avaliação da xerostomia e presença de sialodenite (através de edema e dor em topografia das glândulas salivares) e aplicação de questionário de qualidade de vida como detalhado abaixo.

4.7.1 Mensuração de Fluxo Salivar

Todos os pacientes foram submetidos à sialometria de fluxo salivar. Este exame foi administrado em todas as 4 fases do estudo. Foi realizada a coleta de saliva total não estimulada das glândulas salivares. Este exame foi realizado com o paciente em posição sentada no Departamento de Estomatologia do A.C.Camargo Cancer Center, por um único examinador. Os pacientes foram orientados a não ingerir alimentos, bebidas e não realizar higiene oral 90 minutos antes do exame. Para a coleta, os pacientes cuspiram em tubos estéreis durante 5 minutos em um ambiente reservado e em seguida, a amostra foi pesada e o fluxo total ajustado em ml/min através da fórmula (NAVAZESH et al. 2008):

$$\text{Fluxo Salivar (ml/ min)} = \frac{\text{peso da saliva pós} - \text{peso da saliva pré}}$$

Período da Coleta

4.7.2 Xerostomia

A xerostomia foi avaliada através de perguntas subjetivas dirigidas aos pacientes em todas as fases do estudo e classificada de acordo com EISBRUCH et al. (2003):

Quadro 1 - Avaliação da severidade da Xerostomia

Severidade da Xerostomia		
Grau 1	Grau 2	Grau 3
Discreta secura, sem interferências nos hábitos.	Secura em boca, requerendo líquido para conseguir engolir.	Secura em boca causando alteração na dieta, interferência no sono, fala ou outras atividades.

Fonte: EISBRUCH et al. (2003).

4.7.3 Sialodenite

O diagnóstico de sialodenite foi baseado através da identificação de sinais ou sintomas como: edema e/ou dor em topografia de glândulas salivares maiores (Figuras 1 e 2).



Figura 1 - Paciente apresentando edema em topografia de glândulas parótidas bilaterais.



Figura 2 - Paciente apresentando edema em topografia de glândula submandibular esquerda.

Para mensuração do edema, verificamos escala conhecida do Critério de Terminologia Comum para Efeitos Adversos (NCI CTCAE, v 4.0. 2010) e para mensuração da dor utilizamos a escala visual analógica (VAS) em que o escore foi pontuado de 0 a 10, definindo como 0 “sem dor” e 10 “a pior dor possível”. Para uma melhor compreensão dos resultados, o score foi dividido em quatro categorias de acordo com LABORDA et al. (2013): sem dor (0-1), dor leve (2-4), dor moderada (5-7) e dor intensa (8-10), (Figura 3).

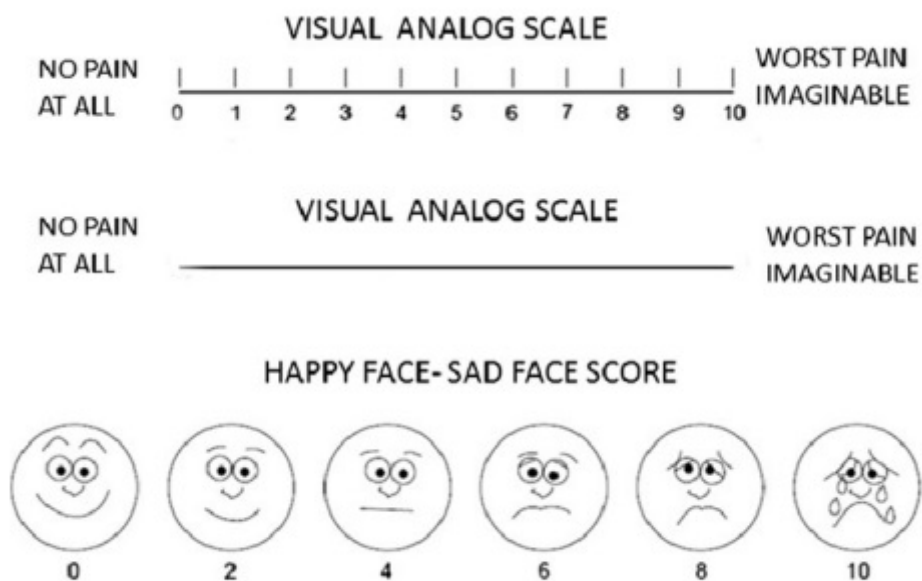


Figura 3 - Escala de VAS

4.7.4 Questionário de Qualidade de Vida

Foi aplicado o Questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington (QQV-UW), validado para português⁴⁸, em todas as fases. Este questionário é auto-aplicável composto por 12 domínios. Cada domínio recebeu uma pontuação que varia de 0-100 (0, 25, 50, 75, 100). Para o cálculo da pontuação da média global, foi realizada a somatória de todas as respostas e assim, dividido pelo total de respostas. Quanto maior o escore significa que o paciente tem melhor qualidade de vida (Anexo 2).

4.7.5 Efeitos Adversos

Foi aplicado um diário sobre os possíveis efeitos adversos do betanecol e estes foram classificados de acordo com o INCA-Critério de Terminologia Comum para Efeitos Adversos (NCI CTCAE, v 4.0) (Anexo 4).

Todos os pacientes foram orientados a assinalar com um “X” diariamente caso apresentasse algum sintoma e enumerar o grau. O paciente foi avaliado pelo mesmo pesquisador e questionado sobre os possíveis efeitos adversos.

4.7.6 Medicções em Uso

Durante e após a internação do paciente na UTR do A.C.Camargo Cancer Center, todos os pacientes realizaram um protocolo medicamentoso já estabelecido pelo Departamento de Medicina Nuclear do A.C.Camargo Cancer Center para prevenção, controle e amenização dos efeitos colaterais do tratamento. Todas as medicações em uso pelo paciente foram tabuladas.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra estimado foi de 25 casos em cada grupo totalizando 50 casos, considerando-se intervalo de confiança de 95% com erro α de 5% e erro β de 20%.

Os dados dos 50 pacientes foram digitados e analisados no programa SPSS versão 16.0 para Windows.

Para a caracterização da amostra foi realizada a estatística descritiva por meio de freqüências absolutas e relativas, medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão, mínimo e máximo).

Nas variáveis quantitativas, aplicou-se o teste de aderência à curva normal Komolgorov-Smirnov para verificar a distribuição dos dados. Para as

variáveis que não apresentaram distribuição normal foram utilizados testes não-paramétricos. Para a diferença de distribuição foi realizado o teste de Mann-Whitney para dados não paramétrico.

Para a comparação da xerostomia, dor e edema em glândulas salivares entre os grupos foi utilizado o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Foi realizado o teste de α de Cronbach para verificar a confiabilidade das escalas do QQV-UW. Considerou consistência satisfatória valores acima de 0,60 e alta consistência valores acima de 0,80. (CRONBACH 1951; PEREIRA 2001; PASQUALI 2003).

Para os todos os testes estatísticos foi estabelecido um erro alfa de 5%, ou seja, os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO TOTAL ESTUDADA

Dos 50 pacientes randomizados para este estudo, 19 (38%) eram do sexo masculino e 31 (62%) do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 19 a 75 anos, com média de 43 anos.

Em relação ao diagnóstico dos tumores, a grande maioria dos pacientes (47 pacientes, 94%) apresentou carcinoma papilífero de tireoide e 3 (6,0%) apresentaram diagnóstico de carcinoma folicular. Todos os pacientes foram submetidos a cirurgia associado a iodoterapia, sendo a media da dose total de iodo de 123,26 mCi, variando de 90 - 188 mCi. Desses, 25 (50%) pacientes receberam dose até 125 mCi, 21 (42%) pacientes receberam doses entre 126 à 150mCi e 4 (8%) pacientes receberam acima de 150mCi (Tabela 1).

Tabela 1 – Variáveis clínicas presentes nos 50 pacientes.

Variável	Categoria	N	%
Sexo	Masculino	19	38
	Feminino	31	62
Idade (Anos)	Até 37	18	36
	38 - 55	24	48
	56 – 75	08	16
Diagnóstico	Papilífero	47	94
	Folicular	03	06
Dose Total de Iodo (mCi)	Até 125	25	50
	126 – 150	21	42
	>150	04	08

Legendas: mCi= Millicuries; N= número; %= por cento

5.2 DESCRIÇÃO DOS GRUPOS

Destes 50 pacientes, 26 (52%) foram alocados no Grupo Betanecol (12 do sexo masculino e 14 do feminino) e 24 (48%) no Grupo Placebo, onde 7 (29,2%) do gênero masculino e 17 (70,8%) do feminino. A idade dos pacientes, no Grupo Betanecol variou de 19 a 75 anos, com média de 44 anos e no Grupo Placebo variou de 26 a 72, com média de 42 anos (Tabela 2).

Em relação ao diagnóstico dos tumores, o carcinoma papilífero de tireoide foi o mais acometido em ambos os Grupos, sendo 25 (96,2%) no Grupo Betanecol e 22 (91,7%) no Grupo Placebo (Tabela 2). Em ambos os Grupos, o tratamento dos tumores foi a cirurgia associada à iodoterapia.

A dose total de iodo no Grupo Betanecol variou de 97,2 à 213,4 mCi, com média de 125,9 mCi e no Grupo Placebo variou de 90,0 à 188,1 mCi com média de 124,7 mCi (Tabela 2). No Grupo Betanecol 13 (50%) dos pacientes receberam doses até 125mCi, 11 (42,3%) pacientes receberam dose entre 126 à 150mCi e 2 (7,7%) receberam doses maior que 150mCi, já no Grupo Placebo 12 (50%) dos pacientes receberam doses até 125mCi, 10 (41,7%) pacientes receberam dose entre 126 à 150mCi e 2 (8,3%) receberam doses maior que 150mCi.

Não foi encontrada diferença significativa ($p > 0,050$) entre os Grupos e as variáveis clínicas (Tabela 2).

Tabela 2 - Variáveis clínicas dos pacientes em ambos os Grupos.

Variável	Categoria	Grupo Betanecol		Grupo Placebo		Total	%	P
		N	%	N	%			
Sexo	Masculino	12	46,2	07	29,2	19	38	0,216
	Feminino	14	53,8	17	70,8	31	62	
Idade (anos)	Até 37	9	34,6	9	37,5	18	36	0,433
	38 – 55	12	46,2	12	50	24	48	
	56 – 75	5	19,2	3	12,5	8	16	
Diagnóstico	Papilífero	25	96,2	22	91,7	47	94	0,602
	Folicular	01	3,8	02	8,3	03	6	
Dose total de iodo (mCi)	Até 125	13	50	12	50	25	50	0,676
	126 – 150	11	42,3	10	41,7	21	42	
	>150	2	7,7	2	8,3	4	8	

Legendas: DP= Desvio Padrão, mCi= Milicuries

5.3 ADESÃO DOS PACIENTES NAS 4 FASES DO ESTUDO

Dos 50 pacientes, 41 (21 pacientes do Grupo Betanecol e 20 do Grupo Placebo) realizaram todas as 4 fases (4 exames de sialometria e 4 QQV). Os outros 9 pacientes randomizados, não realizaram as fases do estudo por diversos motivos como: queixas de fadiga ou toxicidade da iodoterapia, compromissos inadiáveis e dificuldade de mobilidade. Portanto, os dados foram analisados de acordo com o número de pacientes em cada Fase do estudo (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes de acordo com a realização dos exames de Sialometria e QQV, nas 4 Fases do estudo.

Fases	Betanecol (n=26)		Placebo (n=24)	
	Sialometria	QQV	Sialometria	QQV
Fase 1	26	26	24	24
Fase 2	23	23	23	23
Fase 3	21	21	20	20
Fase 4	22	22	21	21

Legendas: QQV= Questionário de Qualidade de Vida

5.4 AVALIAÇÃO DA XEROSTOMIA ENTRE OS GRUPOS NAS 4 FASES DO ESTUDO

5.4.1 Fase 1 (Pré-Iodoterapia)

Não foi observada nenhuma queixa de xerostomia entre os pacientes antes de serem submetidos à iodoterapia, em ambos os Grupos (Tabela 4).

5.4.2 Fase 2 (10 dias após a iodoterapia)

Nesta fase, foi observada uma diferença significativa em relação à queixa de xerostomia entre os Grupos. Apenas 1 (4,3%) paciente do Grupo Betanecol referiu xerostomia comparado com 7 (17,4%) do Grupo Placebo ($p= 0,047$) (Tabela 4).

5.4.3 Fase 3 (30 dias após a iodoterapia)

Na Fase 3, também foi observada uma diferença significativa em relação a severidade de xerostomia entre os Grupos. Enquanto que, nenhum dos pacientes do Grupo Betanecol apresentou queixa de xerostomia, 07 (17,1%) dos pacientes do Grupo Placebo relataram xerostomia, sendo 02 (5,9%) xerostomia grau 1 e 5 (12,2%) xerostomia grau 2, ($p=0,003$) (Tabela 4).

5.4.4 Fase 4 (90 dias após a iodoterapia)

Nesta fase, apenas 01 (4,8%) paciente do Grupo Placebo apresentou xerostomia. Não foi observada diferença estatística entre os grupos ($p=0,488$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Avaliação da severidade da xerostomia durante e após a iodoterapia entre os Grupos.

FASE	Categoria	Grupo Betanecol		Grupo Placebo		TOTAL		P
		N	%	N	%	N	%	
FASE 2	Ausente	22	95,7	16	69,6	38	82,6	0,047
	Grau 1	0	0	05	19,2	05	10,9	
	Grau 2	0	0	01	5,6	01	2,2	
	Grau 3	01	4,3	01	5,6	02	4,3	
FASE 3	Ausente	21	100	13	65	34	82,9	0,003
	Grau 1	0	0	05	25	05	12,2	
	Grau 2	0	0	02	10	02	4,9	
	Grau 3	0	0	0	0	0	0	
FASE 4	Ausente	22	100	20	95,2	42	97,7	0,488
	Grau 1	0	0	0	0	0	0	
	Grau 2	0	0	01	4,8	01	2,3	
	Grau 3	0	0	0	0	0	0	

5.5 AVALIAÇÃO DA SIALOMETRIA ENTRE OS GRUPOS BETANECOL E PLACEBO NAS 4 FASES

5.5.1 Fase 1 (Pré- Iodoterapia)

Todos os 50 pacientes realizaram a sialometria nesta Fase. No Grupo Betanecol, o fluxo de SNE variou de 0,21 à 2,07 ml/min (média= 1,03 ml/min). No Grupo Placebo, o fluxo de SNE variou de 0,19 à 2,08 ml/min (média= 0,89 ml/min). Comparando os Grupos nesta Fase não foi encontrada diferença significativa para os fluxos ($p=0,332$) (Tabela 5).

5.5.2 Fase 2 (10 dias após a iodoterapia)

Dos 50 pacientes, 43 realizaram a sialometria nesta Fase, sendo 22 (51%) do Grupo Betanecol e 21 (49%) do Grupo Placebo. No Grupo Betanecol, o fluxo de SNE variou de 0,15 à 2,22 ml/min (média= 0,93 ml/min). Analisando o Grupo Placebo, o fluxo de SNE variou de 0,24 à 3,28 ml/min (média= 0,96 ml/min). Não foi encontrada diferença significativa para os fluxos entre os grupos ($p= 0,895$) (Tabela 5).

5.5.3 Fase 3 (30 dias após a iodoterapia)

Um total de 35 pacientes (18 do Grupo Betanecol e 17 do Grupo Placebo) concluíram a Fase 3. O fluxo de SNE, no Grupo Betanecol, variou de 0,38 à 1,81 ml/min (média= 0,98 ml/min). Analisando o Grupo Placebo, o fluxo de SNE variou de 0,27 à 1,73 ml/min (média= 0,91 ml/min). Também

não foi encontrada diferença significativa para os fluxos entre os grupos ($p=0,734$) (Tabela 5).

5.5.4 Fase 4 (90 dias após a iodoterapia)

Dos 50 pacientes, 31 realizaram a sialometria nesta Fase, sendo 16 (52%) do Grupo Betanecol e 15 (48%) do Grupo Placebo. No Grupo Betanecol, o fluxo de SNE variou de 0,22 à 1,94 ml/min (média= 0,93 ml/min) enquanto que no Grupo Placebo, o fluxo de SNE variou de 0,40 à 1,75 ml/min (média= 0,98 ml/min). Comparando os grupos nesta fase, também não encontramos diferença significativa para os fluxos ($p= 0,671$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Fluxo salivar total (ml/min) não-estimulado nos Grupos Betanecol e Placebo durante as quatro Fases.

FASE	Grupo Betanecol			Grupo Placebo			P
	N	Média	Mediana	N	Média	Mediana	
FASE 1	26	1,03	0,99	24	0,89	0,94	0,332
FASE 2	22	0,93	0,82	21	0,95	0,71	0,895
FASE 3	18	0,98	0,88	17	0,91	0,88	0,734
FASE 4	16	0,92	0,76	15	0,98	0,78	0,671

Legenda: P= erro A; N = número

5.6 INCIDÊNCIA DE EDEMA EM TOPOGRAFIA DAS GLÂNDULAS PARÓTIDAS E SUBMANDIBULARES ENTRE OS GRUPOS BETANECOL E PLACEBO

Todos os 50 pacientes foram examinados clinicamente quanto a presença de edema em topografia de glândulas parótidas e submandibulares nas 4 fases do estudo. Nenhum paciente apresentava edema em glândulas salivares antes da iodoterapia. Na Tabela 6, está descrito a porcentagem de pacientes que apresentaram edema em glândulas parótidas e/ou submandibulares em ambos os grupos durante as fases do estudo. Foi observada diferença estatística entre os grupos apenas na FASE 2 ($p=0,047$), Tabela 6.

Tabela 6 - Avaliação da presença de Edema na topografia das glândulas salivares parótidas e submandibulares entre os Grupos, após a iodoterapia.

FASE	Edema em Glandulas	Grupo Betanecol		Grupo Placebo		TOTAL		P
		N	%	N	%	N	%	
FASE 2	Ausente	22	95,7	21	91,4	43	93,4	0,047
	Parotida unilateral	01	4,3	0	0	01	2,2	
	Parotida bilateral	0	0	01	4,3	01	2,2	
	Subm unilateral	0	0	01	4,3	01	2,2	
	Subm bilateral	0	0	0	0	0	0	
FASE 3	Ausente	21	100	19	95	40	97,6	0,232
	Parotida unilateral	0	0	01	5	01	2,4	
	Parotida bilateral	0	0	0	0	0	0	
	Subm unilateral	0	0	0	0	0	0	
	Subm bilateral	0	0	0	0	0	0	
FASE 4	Ausente	22	100	21	100	43	100	1,000
	Parotida unilateral	0	0	0	0	0	0	
	Parotida bilateral	0	0	0	0	0	0	
	Subm unilateral	0	0	0	0	0	0	
	Subm bilateral	0	0	0	0	0	0	

Legenda: P= erro A; N = número, Subm= glândula submandibular; % = por cento

5.7 AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE DOR EM TOPOGRAFIA DAS GLÂNDULAS PARÓTIDAS E SUBMANDIBULARES ENTRE OS GRUPOS BETANECOL E PLACEBO

Todos os 50 pacientes foram questionados quanto a presença de dor em topografia de glândulas salivares e graduado de acordo com a escala VAS. Nenhum paciente apresentava sintomas de dor antes da iodoterapia. A tabela 7 descreve a porcentagem de pacientes que apresentaram dor em glândulas parótidas e/ou submandibulares em ambos os grupos durante as fases do estudo. Foi observada diferença estatística entre os grupos apenas na FASE 2, onde dos 46 pacientes avaliados (23 do Grupo Betanecol e 23 do Grupo Placebo), 1 (4,3%) paciente referiu dor comparado com 7 (30,4%) no Grupo Placebo, ($p=0,047$). As glândulas parótidas bilaterais foram o local de dor mais acometido em ambos os grupos (Tabela 7).

Tabela 7 - Avaliação da presença da dor nas três fases pós iodoterapia entre os Grupos.

FASE	Dor em Glandulas	Grupo Betanecol		Grupo Placebo		TOTAL		P
		N	%	N	%	N	%	
FASE 2	Ausente	22	95,7	16	69,6	38	82,6	0,047
	Parotida unilateral	01	4,3	01	4,3	02	4,3	
	Parotida bilateral	0	0	03	13,0	03	6,5	
	Subm unilateral	0	0	01	4,3	01	2,3	
	Subm bilateral	0	0	02	8,8	02	4,3	
FASE 3	Ausente	21	100	18	90,0	39	95,2	0,232
	Parotida unilateral	0	0	0	0	0	0	
	Parotida bilateral	0	0	01	5,0	01	2,4	
	Subm unilateral	0	0	0	0	0	0	
	Subm bilateral	0	0	01	5,0	01	2,4	
FASE 4	Ausente	22	100	21	100	43	100	1,000
	Parotida unilateral	0	0	0	0	0	0	
	Parotida bilateral	0	0	0	0	0	0	
	Subm unilateral	0	0	0	0	0	0	
	Subm bilateral	0	0	0	0	0	0	

Legenda: P= erro A; N = número, subm= glândula submandibular

5.8 ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOSE DE IODO¹³¹ E QUEIXA DE XEROSTOMIA EM AMBOS OS GRUPOS

Para realizar uma associação entre a dose de Iodo¹³¹ e a incidência de xerostomia, foi feito um corte na mediana da dose de Iodo¹³¹ administrada em todos os pacientes, sendo, portanto, analisados as doses \leq 125mCi e dose $>$ 125 mCi.

Foi observada uma diferença estatística entre a dose de Iodo¹³¹ e a intensidade de xerostomia entre os grupos, apenas na Fase 2 do estudo. Notamos que os pacientes do Grupo Betanecol que receberam dose de Iodo¹³¹ $>$ 125mCi tiveram melhores índices de xerostomia em comparação aos pacientes do Grupo Placebo que receberam a mesma dose. Dos 22 pacientes do Grupo Betanecol, 12 pacientes receberam dose $>$ 125mCi e apenas 1 paciente referiu queixa de xerostomia. Já no Grupo Placebo, 11 pacientes receberam dose de Iodo¹³¹ $>$ 125mCi, sendo que 4 (36,4%) apresentaram Grau 1 de xerostomia, 01 (9,1%) Grau 2 e 01 (9,1%) relatou Grau 3 de xerostomia ($p= 0,027$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Associação entre as doses de Iodo¹³¹ e a incidência de xerostomia entre Grupo Betanecol e Grupo Placebo, nas fases do estudo.

FASE	Grupo	Grau	≤125		> 125		Total		P
			N	%	N	%	N	%	
FASE 2	Betanecol	Ausente	11	100	11	91,7	22	95,7	1,000
		1	0	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	0	
		3	0	0	1	9,3	1	4,3	
	Placebo	Ausente	11	91,7	5	45,4	16	69,7	0,027
		1	1	9,3	4	36,4	5	21,7	
2		0	0	1	9,1	1	4,3		
3		0	0	1	9,1	1	4,3		
FASE 3	Betanecol	Ausente	10	100	11	100	21	100	1,000
		1	0	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	0	
	Placebo	Ausente	7	70	6	60	13	65	1,000
		1	2	20	3	30	5	25	
2		1	10	1	10	2	10		
3		0	0	0	0	0	0		
FASE 4	Betanecol	Ausente	11	100	11	100	22	100	1,000
		1	0	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	0	
	Placebo	Ausente	10	100	10	90,9	20	95,2	1,000
		1	0	0	0	0	0	0	
2		0	0	1	9,1	1	4,8		
3		0	0	0	0	0	0		

Legenda: P= erro A; N = número; ≤ = menor igual; > = maior; % = por cento

5.9 AVALIAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA DA UNIVERSIDADE DE WASHINGTON (QQV-UW) VERSÃO 4.0

5.9.1 Fase 1 (Pré-iodoterapia)

Dos 50 pacientes, 50 (26 do Grupo Betanecol e 24 do Grupo Placebo) responderam o QQV-UW nesta fase. O escore médio global para o Grupo Betanecol foi 88,7% comparado com 90,1% para o Grupo Placebo

($p=0,815$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os Grupos para nenhum dos 12 domínios (Tabelas 9 e 10).

5.9.2 Fase 2 (10 dias após a iodoterapia)

Nesta fase, 46 pacientes (23 alocados no Grupo Betanecol e 23 no Placebo) responderam o QQV-UW. Foi encontrada diferença significativa entre os Grupos em relação ao escore médio global (Grupo Betanecol foi 91,1% versus 87,1% no Grupo Placebo, $p=0,050$). Analisando cada um dos 12 domínios separadamente, os valores médios para os domínios atividade ($p=0,034$), saliva ($p=0,05$) e humor ($p=0,05$) foram significativamente inferior no Grupo Placebo. Nos demais domínios não foram observados diferenças significantes (Tabelas 9 e 10).

5.9.3 Fase 3 (30 dias após a iodoterapia)

Um total de 45 pacientes (23 alocados no Grupo Betanecol e 22 no Placebo) respondeu o QQV-UW nesta fase. Observamos uma melhora na pontuação média global em ambos os Grupos comparado com a fase 2 do estudo. Apesar de não ter diferença significativa do escore médio global entre os Grupos nesta Fase 3, notamos um indicativo para melhores valores no Grupo Betanecol em comparação ao Grupo Placebo (95,0% versus 91,9%, $p=0,08$). Em relação aos 12 domínios, o Grupo Placebo apresentou escore significativamente pior em relação ao paladar ($p=0,05$) e saliva ($p=0,05$) comparado ao Grupo Betanecol (Tabelas 9 e 10).

5.9.4 Fase 4 (90 dias após a Iodoterapia)

Um total de 43 pacientes (22 no Grupo Betanecol e 21 no Placebo) respondeu o QQV-UW nesta fase. Não foi observada diferença significativa do escore médio global entre os Grupos nesta Fase 4 (Tabela 9 e 10).

Tabela 9 - Média dos 12 domínios do QQV-UW em ambos os Grupos nas 4 fases.

Questão	Betanecol				Placebo			
	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
1. Dor	85,5	91,30	95,6	96,6	87,5	85,8	89,7	91,6
2. Aparência	89,4	89,1	95,6	92,0	91,6	83,7	92,0	92,9
3. Atividade	75,0	83,7	90,2	92,8	77,0	71,7	85,2	87,0
4. Recreação	86,5	86,7	93,4	90,9	81,2	85,8	91,0	89,2
5. Deglutição	92,3	94,5	95,6	96,6	97,9	94,0	98,8	96,4
6. Mastigação	99,0	97,8	97,8	100,0	100,0	95,6	98,8	98,8
7. Fala	90,3	94,5	97,8	100,0	93,7	95,6	97,7	96,4
8. Ombro	93,2	93,4	94,5	93,1	94,7	88,0	92,0	95,2
9. Paladar	96,1	85,8	91,3	90,9	98,9	78,2	81,8	89,3
10. Saliva	97,1	93,4	97,8	95,4	97,9	85,8	92,0	96,4
11. Humor	82,7	91,3	96,7	92,0	80,0	81,5	92,0	86,9
12. Ansiedade	77,9	91,3	93,4	93,1	81,2	89,1	92,0	91,6
Escore Médio	88,7	91,1	95,0	94,5	90,1	87,1	91,9	92,6

A Tabela 10 apresenta análise comparativa dos escores médios globais do QQV-UW em ambos os grupos nas 4 fases do estudo. Quanto mais próxima a média de 100 melhores são os resultados dos domínios.

Tabela 10 - Comparação entre os Grupos em relação à média global dos 12 domínios do UW-QOL nas 4 fases do estudo.

Grupos	Fase 1			Fase 2			Fase 3			Fase 4		
	Média global	DP	p ¹	Média global	DP	p ²	Média global	DP	p ³	Média global	DP	p ⁴
Betanecol	88,7	9,94	0,81	91,1	8,59	0,05	95,0	5,20	0,08	94,5	7,40	0,37
Placebo	90,1	7,38		87,1	7,40		91,9	6,34		92,6	8,52	

Legenda: p¹ = Comparação em relação a média Global na Fase 1; p² = Comparação em relação a média Global na Fase 2; p³ = Comparação em relação a média Global na Fase 3; p⁴ = Comparação em relação a média Global na Fase 4; DP= Desvio padrão.

5.10 COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS COM A QUALIDADE DE VIDA ENTRE OS GRUPOS BETANECOL E PLACEBO

A figura abaixo compara a incidência de edema, dor e queixa de xerostomia causada pela iodoterapia durante as 4 fases do estudo, com o nível de qualidade de vida dos pacientes entre os Grupos Betanecol e Placebo. Durante a Fase 2 e 3, notamos que a maior incidência dessas variáveis no grupo Placebo levou a uma queda na Qualidade de Vida dos pacientes quando comparado ao grupo Betanecol.

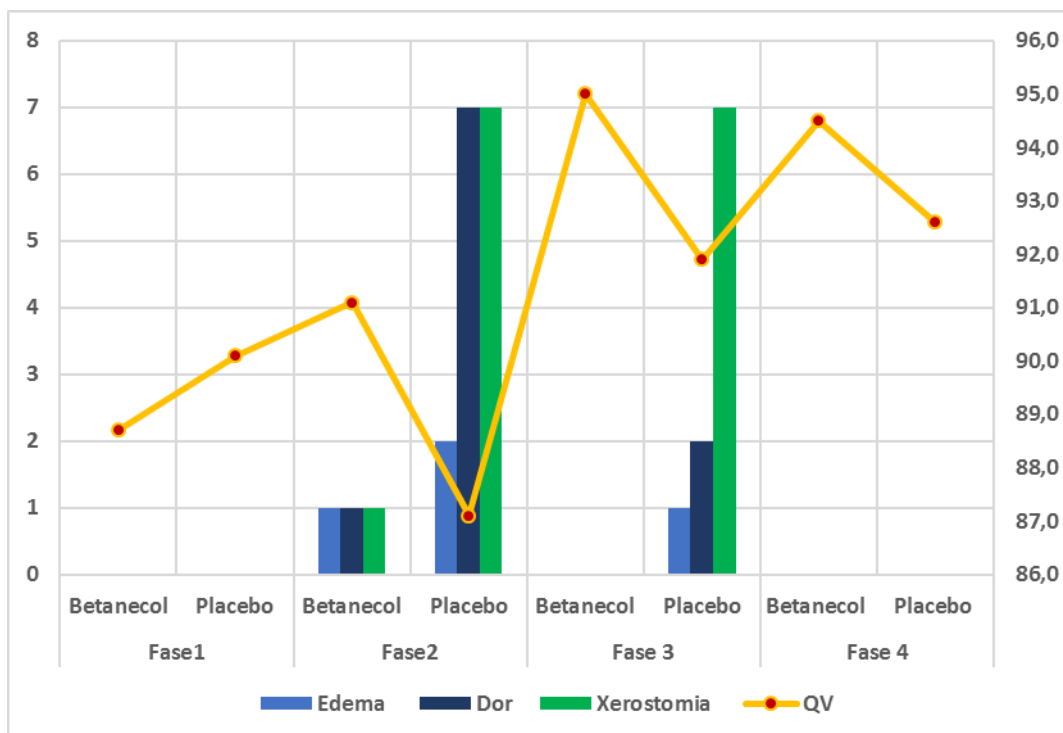


Figura 4 - Comparação entre as variáveis avaliadas com a Qualidade de vida entre os Grupos durante as 4 fases do estudo. Durante a Fase 2, notamos que com a maior incidência de xerostomia, dor e edema no grupo Placebo há uma queda na Qualidade de Vida comparado com o grupo Betanecol.

5.11 AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos foram avaliados em todos os pacientes de acordo com os critérios do INCA-Critério de Terminologia Comum para Efeitos Adversos, v 4.0. Os pacientes, de ambos os grupos, foram questionados sobre os possíveis efeitos em todas as fases do estudo. Em ambos os Grupos, Náusea foi o principal efeito adverso, sendo relatado em 3 (12,0%) pacientes do Grupo Betanecol e 7 (36,8%) do Grupo Placebo ($p= 0,144$).

Nenhum paciente foi excluído do estudo devido ao efeito adverso. Nenhum efeito colateral apresentou diferença estatística entre os grupos (Tabela 11).

Tabela 11 - Efeitos colaterais relatado pelos pacientes em relação ao uso do Betanecol/Placebo.

Tempo	Categoria	Grupo Betanecol		Grupo Placebo		TOTAL		P
		N	%	n	%	N	%	
Náusea	Ausente	22	88,0	12	63,2	34	77,3	0,144
	Presente	03	12,0	07	36,8	10	22,7	
Vômito	Ausente	21	95,5	20	90,9	41	93,2	1,000
	Presente	01	4,5	02	9,1	3	6,8	
Cefaléia	Ausente	21	95,5	20	90,9	41	93,2	1,000
	Presente	1	4,5	2	9,1	3	6,8	
Fq. Urinária	Ausente	20	90,9	18	81,8	38	75,6	0,664
	Presente	2	9,1	4	18,2	6	24,4	
Rubor	Ausente	22	100	22	100	44	100	1,000
	Presente	0	0	0	0	0	0	
Suor	Ausente	21	95,5	21	95,5	42	95,5	1,000
	Presente	1	4,5	1	4,5	2	4,5	
Lágrima	Ausente	20	90,9	21	95,5	41	93,2	1,000
	Presente	2	9,1	1	4,5	3	6,8	
Cólica	Ausente	22	100	22	100	44	100	1,000
	Presente	0	0	0	0	0	0	
Tremor	Ausente	22	100	22	100	44	100	1,000
	Presente	0	0	0	0	0	0	
Pressão Alta	Ausente	22	100	22	100	44	100	1,000
	Presente	0	0	0	0	0	0	

6 DISCUSSÃO

A incidência de câncer de tireoide e o tratamento com I^{131} tem aumentado significativamente no mundo inteiro, sendo o carcinoma papilífero o mais frequente, representando mais de 90% dos cânceres de tireoide (PACINI e CASTAGNA 2008). Com isso, os efeitos do I^{131} nas glândulas salivares e consequente diminuição da qualidade de vida dos pacientes, cresce proporcionalmente ao uso desse fármaco. A prevenção e a diminuição desses efeitos colaterais e melhora na qualidade de vida dos pacientes, ainda permanecem objeto de estudo para pesquisadores. Com uma população de 50 pacientes, 19 homens e 31 mulheres, com média de idade de 43 anos, o principal diagnóstico encontrado no presente estudo corresponde ao da literatura com cerca de 94% de casos do carcinoma papilífero e apenas 6% de carcinomas foliculares de tireoide.

A xerostomia e a sialoadenite são uma das morbidades mais significativas em pacientes tratados com I^{131} , no tratamento do câncer de tireoide. Estudos indicam uma incidência de disfunções das glândulas salivares que variam de 19% a 73% nos pacientes submetidos a este tratamento (MALPANI et al. 1998; CAGLAR et al. 2002; SOLARES et al. 2005; RAZA et al 2006). Apesar de bastante discutido e indicado o uso de drogas sialogogas como métodos preventivos para xerostomia e hipossalivação em pacientes submetidos a radioterapia em região de cabeça e pescoço (VALDEZ et al. 1993; ZIMMERMAN et al. 1997; HADDAD e

KARIMI 2002; JHAM et al. 2007), o uso dessas drogas é ainda pouco estudada durante a iodoterapia (VALDEZ et al. 1993; ZIMMERMAN et al. 1997). De acordo com a literatura levantada, nosso trabalho é o primeiro estudo randomizado duplo-cego que avaliou a eficácia do cloreto de betanecol na proteção das glândulas salivares durante o tratamento com I^{131} .

O mecanismo exato da ação do I^{131} nas glândulas salivares é ainda bastante discutido entre os autores. Estudos sugerem que o iodo radioativo causa uma obliteração do lúmen do ducto salivar, podendo ou não causar edema e dor no local, impedindo o fluxo salivar. A sensação de boca seca tem efeito agudo na grande maioria dos pacientes, podendo se cronificar dependendo da dose recebida e do *Status Performance* do paciente. No estado crônico, além da queda de qualidade de vida, a xerostomia e a hipossalivação também podem causar dificuldade de fala, dificuldade na deglutição, alteração no paladar, infecções secundárias como candidíase oral e aumenta a susceptibilidade a cárie dentária (ALMEIDA e KOWALSKI 2010).

A intensidade da xerostomia, hipossalivação e sialodente depende da dose de I^{131} nas glândulas salivares, idade e condições clínicas do paciente antes do tratamento (MALPANI et al.1998; SOLARES et al. 2005). Durante o período do estudo, um total de 50 pacientes foi recrutado e igualmente randomizados nos Grupos Betanecol (n=26) ou Placebo (n=24). Portanto, não houve diferença estatística significativa em relação aos possíveis fatores de risco para disfunção das glândulas salivares entre os Grupos.

Estudos relatam alta taxas de xerostomia associadas à iodoterapia que variam de 42.9% à 54% (ALEXANDER et al. 1998; CAGLAR et al. 2002). No presente estudo, observamos uma incidência de 34,7% de xerostomia, sendo maior no Grupo placebo quando comparado ao grupo betanecol. Interessante observar que essa diferença significativa entre os grupos foi observada tanto na FASE 2 ($p=0,047$) quanto na FASE 3 ($p=0,003$). Não houve diferença estatística entre os grupos após 3 meses do término do tratamento e quase nenhum paciente apresentou queixa de boca seca neste período. Estes resultados apontam que o uso do betanecol preventivo parece exercer um papel importante na queixa de xerostomia nos primeiros dias após o término do tratamento. Entretanto, estudos a longo prazo faz necessário para avaliar o real benefício da droga, já que a literatura afirma uma piora dos sintomas de secura em boca após 1 ano do término do tratamento.

Sabe-se que a dose de iodo acima de 100 mCi para terapia ablativa é o tratamento utilizado para a maioria dos carcinomas bem diferenciados de tireoide. Entretanto, a literatura afirma efeito dose-dependente do iodo nas glândulas salivares (NEWKIRK et al. 2000). Realizando uma associação entre a dose de Iodo¹³¹ e a incidência de xerostomia, notamos que os pacientes do Grupo Betanecol que receberam dose de Iodo¹³¹ >125mCi tiveram melhores índices de xerostomia em comparação aos pacientes do Grupo Placebo que receberam a mesma dose. Com isso, tais achados apontam que o betanecol usado de forma profilática melhora a incidência de xerostomia nos pacientes que recebem alta doses de iodo.

Em relação à hipossalivação, estudos apontam uma diminuição significativa do fluxo salivar após a iodoterapia comparando com a fase pré-tratamento (ALMEIDA et al. 2011). No presente estudo, não foi observada uma diminuição do fluxo de SNE em nenhum dos grupos em nenhuma Fase do estudo. Também não houve diferença significativa entre os grupos. Esses resultados reforçam que o efeito dose-dependente do I^{131} deve ser tardio e a secreção salivar tende a diminuir gradualmente com o tempo devido a fibrose periductal causada pela radiação com o iodo (MALPANI et al. 1996).

A sialoadenite é uma das complicações mais comuns pós-iodoterapia e pode ocorrer na fase aguda ou crônica, associada a dor e/ou edema na região das glândulas salivares maiores, principalmente na região das glândulas parótidas (JEONG et al. 2013). Analisando os nossos dados, foi observado uma alta incidência de edema (12,9%) e dor em topografia de glândulas (34,7%), apenas na Fase 2 do estudo. Vale ressaltar que, apesar disso, os pacientes do grupo betanecol apresentou incidência significativamente menor, tanto para dor quanto edema, quando comparado com o grupo placebo. Diferente do estudo de SILBERSTEIN (2008), onde a pilocarpina não reduziu a ocorrência de sialodenite causada pelo Iodo radioativo, o presente estudo mostra benefício do betanecol na prevenção da ocorrência de sialodenite associada à Iodoterapia nos primeiros dias após o tratamento. Tais diferenças nos resultados podem ser explicadas pelo fato que todos os pacientes dos estudos citados acima, receberam pilocarpina por apenas uma semana logo após a Iodoterapia. No presente estudo, todos os pacientes ingeriram o betanecol ou placebo 2 horas após a ingestão do

I^{131} até 1 mês após o tratamento. Diante disso, o tempo ideal de uso profilático dos sialogogos precisa ser definido. Alguns estudos afirmam que quanto mais longo o tempo de tratamento, melhores os resultados para redução da incidência das disfunções glandulares (HORIOT et al. 2000).

A literatura ainda é muito escassa em se tratando de prevenção dos efeitos colaterais do I^{131} , não havendo assim, um protocolo ideal de conduta para tentar garantir a melhor eficiência do tratamento, com menor risco de efeitos aos pacientes. No pré-tratamento a literatura discute sobre o tipo do jejum, se com baixa ingestão ou ausência total de alimentos que contenham iodo, como sal iodado, peixes e frutos do mar e verduras verdes escuras (ricas em iodo); substituição ou não de medicamentos que contenham iodo em sua fórmula, suspensão de hormônios e realização de exames radiológicos com contrastes (CHARALAMBOUS 2017). Durante o tratamento, também é discutido entre os autores quanto o tipo de estimulante e o melhor momento de estimulação das glândulas salivares (antes, durante ou logo após a ingestão do fármaco ionizante), na tentativa de aumentar a excreção dos produtos remanescentes nas glândulas salivares (NAKAYAMA et al. 2016). Todos os pacientes do presente estudo seguiram o mesmo protocolo

Cada vez mais crescem estudos que visam a promoção da qualidade de vida dos pacientes durante e após o término do tratamento oncológico (SCARANTINO et al. 2006; FANG et al. 2008). KLIGERMAN (1999) descreve que é fundamental a avaliação nesse aspecto pela equipe que o aborda, promovendo não só aumento na sobrevida dos pacientes, mas

também aprender a gerenciar, através de instrumentos adequados, os fatores que vão afetar ou promover melhor a qualidade de vida dos pacientes. Autores apontam a importância da aplicação de questionários que abordem as diversas funções relacionadas com o cotidiano dos pacientes, pois através destes, é possível mensurar o impacto da doença, do tratamento e das possíveis complicações do ponto de vista do paciente (VARTANIAN et al. 2006; JELLEMA et al. 2007). Nenhum estudo avaliou a qualidade de vida dos pacientes submetidos à iodoterapia com e sem o uso do betanecol.

O questionário de Qualidade de Vida da Universidade de Washington (QQV-UW) foi especificamente desenhado para câncer de cabeça e pescoço, sendo o instrumento mais utilizado na literatura para estes pacientes, validado para a língua portuguesa por VARTANIAN et al. em 2006, com resultados satisfatórios. No nosso estudo, 43/50 pacientes responderam o QVV-UW durante as 4 fases. Os resultados apontam que em todas as fases do estudo, os escores médios dos 12 domínios estiveram próximos a 100, onde quanto mais próximo dessa nota melhor é a satisfação da qualidade de vida. Vale ressaltar que, quando comparados os grupos, notamos uma melhora significativa dos escores no Grupo Betanecol em relação ao Grupo Placebo, na Fase 2 ($p=0,05$) e uma tendência na Fase 3 ($p=0,08$). Analisando os resultados dos domínios separadamente, verificamos que os pacientes do Grupo Placebo apresentam pior escore em relação à presença de atividade ($p=0,03$), saliva ($p=0,05$) e humor ($p=0,05$) na Fase 2 e paladar ($p=0,05$) e saliva ($p=0,05$) na Fase 3 quando

comparado ao Grupo Betanecol, concordando assim, com VALDEZ et al. (1993), onde afirmam que o estímulo das glândulas salivares, pode levar a um significativo benefício na qualidade de vida dos pacientes.

Estudos afirmam que as disfunções das glândulas salivares estão diretamente relacionadas com a piora na qualidade de vida dos pacientes pos-iodoterapia (FERDERLE 2011). Comparando a presença de xerostomia, dor e edema em glândulas salivares com a qualidade de vida dos pacientes nas 4 fases do estudo, notamos que, durante a Fase 2 e 3, a maior incidência dessas variáveis no grupo Placebo levou a uma queda na Qualidade de Vida dos pacientes quando comparado ao grupo Betanecol. Tais achados sugerem, portanto, que o Betanecol oferece relativo ganho na qualidade de vida dos pacientes.

Em relação aos efeitos adversos do betanecol, sabe-se que os sialogogos são drogas dose-dependentes. Portanto, quanto maior a quantidade da dose ministrada, maior os efeitos adversos. Considerando a dose do cloreto de betanecol para tratamento de xerostomia, EPSTEIN et al. (1994) e GORSKY et al. (2004) administraram 25 mg, três vezes ao dia durante 2 semanas e nos pacientes que tiveram mínimo ou nenhuma melhora no fluxo salivar, aumentaram a dose para 50 mg, três vezes ao dia. No estudo profilático do betanecol conduzido por JHAM et al. (2007), o betanecol foi usado 25 mg 3x/dia, perfazendo um total de 75 mg por dia. JAGUAR et al. (2015) utilizaram 25 mg 12/12 horas, totalizando 50 mg/dia. Em nenhum destes estudos foram observados efeitos adversos severos. Autores afirmam que a dose efetiva máxima diária para nenhum ou mínimos

efeitos colaterais é de 50 mg por dia. No nosso estudo, os pacientes utilizaram 1 comprimido de 25 mg, duas vezes ao dia, totalizando assim, 50 mg/dia. Vale ressaltar que, não foi observado nenhuma diferença estatística entre os grupos. Tais achados estão de acordo com estudos prévios, onde os efeitos adversos do cloreto de betanecol são considerados raros e aceitáveis (GORSKY et al. 2004; JHAM et al. 2007).

Baseado nos nossos achados, pode-se afirmar que o benefício do uso profilático do betanecol foi principalmente a redução da incidência de xerostomia e sialodenite, nos primeiros dias após a iodoterapia, com impacto na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, estudos mais esclarecedores sobre os mecanismos relacionados ao papel profilático do cloreto de betanecol durante a iodoterapia, assim como, tempo de utilização, dose e efeitos a longo prazo são necessários.

7 CONCLUSÃO

1. O uso profilático do Betanecol em pacientes submetidos à iodoterapia para tratamento de carcinoma diferenciado de tireoide, reduziu clinicamente a incidência de xerostomia aguda.
2. Os pacientes que usaram o Betanecol apresentaram resultados significativamente melhores em relação à presença de sialodenite aguda, observada através de dor e edema em glândulas salivares.
3. Pacientes que fizeram uso do Betanecol apresentaram tanto o escore médio global do QQV- UW estatisticamente significante, quanto os domínios de atividade, humor, saliva e paladar, comparado ao Grupo Placebo, podendo assim, ter impacto importante na qualidade de vida.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Achim V, Light TJ, Andersen PE. Gland preservation in patients undergoing sialoendoscopy. **Otolaryngol Head Neck Surg** 2017; 157:53-57.

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; 12:297-300.

Aktoz T, Durmus-Altun G, Usta U, Torun N, Ergulen A, Atakam IH. Radioiodine-induced kidney damage and protective effect of amifostine: an experimental study. **Hippokratia** 2012; 16:40-5.

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.

Almeida JP, Kowalski LP. Pilocarpine used to treat xerostomia in patients submitted to radioactive iodine therapy: a pilot study. **Braz J Otorhinolaryngol** 2010; 76:659-62.

Almeida JP, Sanabria AE, Lima EN, Kowalski LP. Late side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer. **Head Neck** 2011; 33:686-90.

Bhayani MK, Acharya V, Kongkiatkamon S, et al. Sialendoscopy for patients with radioiodine-induced sialadenitis and xerostomia. **Thyroid** 2015; 25:834-8.

Bruno R, Giannasio P, Ronga G, et al. Sodium iodide symporter expression and radioiodine distribution in extrathyroidal tissues. **J Endocrinol Invest** 2004; 27:1010-4.

Caglar M, Tuncel M, Alpar R. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. **Clin Nucl Med** 2002; 27:767-71.

Charalambous A. Seeking optimal management for radioactive iodine therapy-induced adverse effects. **Asia Pac J Oncol Nurs** 2017; 4:319-322.

Choi JS, Park IS, Kim SK, Lim JY, Kim YM. Morphometric and functional changes of salivary gland dysfunction after radioactive iodine ablation in a murine model. **Thyroid** 2013; 23:1445-51.

Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. **Psychometrika** 1951; 16:297-335.

Daley TD, Lovas JG. Diseases of the salivary glands: a review. **J Can Dent Assoc** 1991; 57:411-4.

Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. **JAMA** 2006; 295:2164-7.

Diaz-Arnold AM, Marek CA. The impact of saliva on patient care: a literature review. **J Prosthet Dent** 2002; 88:337-43.

Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, et al. How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? **Semin Radiat Oncol** 2003; 13:226-34.

Epstein JB, Burchell JL, Emerton S, Le ND, Silverman S Jr. A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy a pilot study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1994; 77:610-4.

Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na⁺/I⁻ symporter mechanism, stoichiometry, and specificity. **J Biol Chem** 1997; 272:27230-8.

Fang FM, Chien CY, Tsai WL, et al. Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving three-dimensional conformal radiotherapy vs. intensity-modulated radiotherapy-a longitudinal study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2008; 72:356-64.

Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B, et al. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. **Nucl Med Commun** 2014; 35:808-17.

Ferderle D. **Avaliação da qualidade de vida dos pacientes submetidos à iodoterapia por câncer de tireoide no Hospital A.C. Camargo**. São Paulo; 2011. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Gonçalves Filho J, Kowalski LP. Surgical complications after thyroid surgery performed in a cancer hospital. **Otolaryngol Head Neck Surg** 2005; 132:490-4.

Gorsky M, Epstein JB, Parry J, Epstein MS, Le ND, Silverman S Jr. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2004; 97:190-5.

Haddad P, Karimi M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of concomitant pilocarpine with head and neck irradiation for prevention of radiation-induced xerostomia. **Radiother Oncol** 2002; 64:29-32.

Horiot JC, Lipinski F, Schraub S, et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. **Radiother Oncol** 2000; 55:233-9.

Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. **J Prosthet Dent** 2001; 85:162-9.

Jaguar GC, Lima EN, Kowalski LP, et al. Double blind randomized prospective trial of bethanechol in the prevention of radiation-induced salivary gland dysfunction in head and neck cancer patients. **Radiother Oncol** 2015; 115:253-6.

Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P, Leemans R, Langendijk JA. Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 69:751-60.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. **CA Cancer J Clin** 2009; 59:225-49.

Jeong SY, Kim HW, Lee SW, Ahn BC, Lee J. Salivary gland function 5 years after radioactive iodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer: direct comparison of pre- and postablation scintigraphies and their relation to xerostomia symptoms. **Thyroid** 2013; 23:609-16.

Jham BC, Teixeira IV, Aboud CG, Carvalho AL, Coelho Mde M, Freire AR. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. **Oral Oncol** 2007; 43:137-42.

Jham BC, Chen H, Carvalho AL, Freire AR. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent mucositis, candidiasis, and taste loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: a secondary analysis. **J Oral Sci** 2009; 51:565-72.

Junqueira LC, Carneiro J. **Histologia básica: texto e atlas**. 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2008. Glândulas endócrinas: tireóide; p.406-11.

Kim YM, Choi JS, Hong SB, Hyun IY, Lim JY. Salivary gland function after sialendoscopy for treatment of chronic radioiodine-induced sialadenitis. **Head Neck** 2014; 38:51-8.

Kligerman J. Câncer e qualidade de vida. **Rev Bras Cancerol** 1999; 45:5-7.

Kitamura T, Okuda M, Nakano S, Kaneko T. [On the use of radioactive iodine in the functional study of the salivary glands]. **Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)** 1959; 80:617-26.

Kowalski LP. Results of salvage treatment of the neck in patients with oral cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2002; 128:58-62.

Laborda A, Medrano J, de Blas I, Urtiaga I, Carnevale FC, de Gregorio MA. Endovascular treatment of pelvic congestion syndrome: visual analog scale (VAS) long-term follow-up clinical evaluation in 202 patients. **Cardiovasc Intervent Radiol** 2013; 36:1006-14.

Lopez JP, Wang-Rodriguez J, Chang CY, et al. Gefitinib (Iressa) potentiates the effect of ionizing radiation in thyroid cancer cell lines. **Laryngoscope** 2008; 118:1372-6.

Ma C, Xie J, Chen Q, Wang G, Zuo S. Amifostine for salivary glands in high-dose radioactive iodine treated differentiated thyroid cancer. **Cochrane Database Syst Rev** 2009; CD007956.

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; 35:535-40.

Malpani BL, Samuel AM, Jaiswar RK. Salivary gland scintigraphy after radioiodine therapy. **Nucl Med Commun** 1998; 19:183-4.

Mandel L, Fatehi J. Minor salivary gland sialolithiasis review and case report. **N Y State Dent J** 1992; 58:31-3.

Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. **Thyroid** 2003; 13:265-71.

Mandel L. Hyposalivation: the roles of radioactive iodine and stapes surgery. **J Oral Maxillofac Surg** 2013; 71:e76-80.

McCurley JM. Radiologic history exhibit. The contribution of fundamental discovery to the emergence of nuclear medicine as a discipline. **Radiographics** 1995; 15:1243-59.

Mishkin FS. Radionuclide salivary gland imaging. **Semin Nucl Med** 1981; 11:258-65.

Nakayama M, Okizaki A, Takahashi K. A Randomized controlled trial for the effectiveness of aromatherapy in decreasing salivary gland damage following

radioactive iodine therapy for differentiated thyroid cancer. **Biomed Res Int** 2016; 2016:9509810.

Navazesh M, Kumar SK, University of Southern California School of Dentistry. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. **J Am Dent Assoc** 2008; 139 Suppl:35S-40S.

Newkirk KA, Ringel MD, Wartofsky L, Burman KD. The role of radioactive iodine in salivary gland dysfunction. **Ear Nose Throat J** 2000; 79:460-8.

Noaparast Z, Hosseinimehr SJ. Radioprotective agents for the prevention of side effects induced by radioiodine-131 therapy. **Future Oncol** 2013; 9:1145-59.

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. **Eur J Endocrinol** 2006; 154:787-803.

Pacini F, Castagna MG. Diagnostic and therapeutic use of recombinant human TSH (rhTSH) in differentiated thyroid cancer. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 2008; 22:1009-21.

Pasquali L. **Psicometria: teoria dos testes na psicologia e na educação**. Rio de Janeiro: Vozes; 2003. Fidedignidade dos testes; p.192-225.

Pereira JCR. **Análise de dados qualitativos: estratégias metodológicas para as ciências da saúde, humanas e sociais**. 3ª ed. São Paulo: EDUSP; 2001. Processamento e análise de variáveis qualitativas; p.77-100.

Pineda G, Schachter D, Majlis S. [Pituitary and thyroid reserve test (TRH) in pituitary patients (author's transl)]. **Rev Med Chil** 1979; 107:920-5.

Raza H, Khan AU, Hameed A, Khan A. Quantitative evaluation of salivary gland dysfunction after radioiodine therapy using salivary gland scintigraphy.

Nucl Med Commun 2006; 27:495-9.

Remy H, Borget I, Leboulleux S, et al. ¹³¹I effective half-life and dosimetry in thyroid cancer patients. **J Nucl Med** 2008; 49:1445-50.

Rigler RG, Scanlon PW. Radiation parotitis from radioactive iodine therapy.

Meat Clin 1955; 30 p.149-53.

Rousset BA, Dunn JT. Thyroid hormone synthesis and secretion. In: DeGroot LE, Hannemann G, editors. **The thyroid an its diseases** 2004. Available from: <URL:<http://www.thyroidmanager.org/Chapter2/2-frame.htm>> [2017 set 12]

Scarantino C, LeVeque F, Swann RS, et al. Effect of pilocarpine during radiation therapy: results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in head and neck cancer patients. **J Support Oncol** 2006; 4:252-8.

Seifert G. [Clinical pathology of sialadenitis and sialadenosis]. **HNO** 1971; 19:1-9.

Seifert G, Donath K. [Morphology of salivary gland diseases]. **Arch Otorhinolaryngol** 1976a; 213:111-208.

Seifert G, Donath K. Classification of the pathohistology of diseases of the salivary glands - review of 2,600 cases in the Salivary Gland Register. **Beitr Pathol** 1976b; 159:1-32.

Silberstein EB. Reducing the incidence of ¹³¹I-induced sialadenitis: the role of pilocarpine. **J Nucl Med** 2008; 49:546-9.

Solares CA, Penalonzo MA, Xu M, Orellana E. Occult papillary thyroid carcinoma in postmortem species: prevalence at autopsy. **Am J Otolaryngol** 2005; 26:87-90.

Souza MV, Buescu A, Vaisman M, de Souza HF, Luiz RR. [The effect of propylthiouracil on the efficacy of radioiodine (I-131) therapy in graves hyperthyroidism]. **Arq Bras Endocrinol Metabol** 2006; 50:1088-95.

Tandler B, Gresik EW, Nagato T, Phillips CJ. Secretion by striated ducts of mammalian major salivary glands: review from an ultrastructural, functional, and evolutionary perspective. **Anat Rec** 2001; 264:121-45.

Valdez IH, Wolff A, Atkinson JC, Macynski AA, Fox PC. Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. **Cancer** 1993; 71:1848-51.

Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, et al. Brazilian-Portuguese validation of the University of Washington Quality of Life Questionnaire for patients with head and neck cancer. **Head Neck** 2006; 28:1115-21.

Wang SL, Zhao ZT, Li J, Zhu XZ, Dong H, et al. Investigation of the clinical value of total saliva flow rates. **Arch Oral Biol** 1998; 43:39-43.

Zimmerman RP, Mark RJ, Tran LM, Juillard GF. Concomitant pilocarpine during head and neck irradiation is associated with decreased posttreatment xerostomia. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1997; 37:571-5.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

São Paulo, 14 de dezembro de 2015.

Ao

Dra. Graziella Chagas Jaguar

Aluno: Daniel Campanhã (mestrado)

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 2126/15

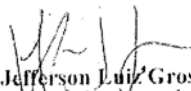
“ESTUDO PROSPECTIVO DO EFEITO DO BETANECOL PREVENTIVO NA FISIOLOGIA DE GLÂNDULAS SALIVARES E RESULTADOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE TIREÓIDE SUBMETIDOS A IODOTERAPIA.”

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 08/12/2015, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 20/10/2015, aprovaram a realização do projeto (datado de 2015), o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Declaração Sobre o Plano de Recrutamento dos Participantes de Pesquisa, Circunstâncias e Responsáveis pela Obtenção do TCLE;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração Sobre Uso e Destino do Material Biológico, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Estomatologia;
- Declaração de infraestrutura e Instalações do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Imagem;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Estomatologia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Imagem;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross

1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Convido-o a participar da pesquisa: ***ESTUDO PROSPECTIVO DO USO DO BETANECOL PREVENTIVO NA FISIOLOGIA DE GLÂNDULAS SALIVARES E RESULTADOS CLINICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE TIREOIDE SUBMETIDOS A IODOTERAPIA***

Justificativa: O tratamento para tumores da tireoide podem causar alguns efeitos colaterais, principalmente em região de cabeça e pescoço. Ainda desconhecido para esse tipo de doença, o Cloreto de Betanecol tem tido bons resultados principalmente relacionados à alterações das glândulas salivares (sensação de boca seca).

Objetivo: Você foi convidado a participar deste estudo por ter sido portador de Câncer da Tireoide e ter sido operado e por estar em programação para tratamento complementar com ^{131}I (Iodo radioativo) no A.C. Camargo Cancer Center na Unidade de Terapia Radioisotópica (UTR). O objetivo é a avaliar a incidência das disfunções glandulares e o benefício do Cloreto de Betanecol na prevenção destas complicações.

Procedimento: Devido aos possíveis efeitos adversos sobre as glândulas salivares em pacientes submetidos à iodoterapia, é de grande interesse avaliar benefício do Cloreto de Betanecol na prevenção destas complicações. Portanto, após concordância com o termo de consentimento, será entregue ao sr/sra um frasco de medicação onde, por se tratar de um estudo duplo-cego, terá no rótulo apenas as letras A ou B. Isso significa que o sr/sra poderá ingerir o cloreto de Betanecol (remédio que tentará estimular a glândula para a produção de saliva, na tentativa de prevenir/minimizar o sintoma de boca seca, inchaço e dor na face) ou uma medicação com as mesmas características (cor, tamanho e formato), porém não terá efeitos positivos e nem negativos (placebo). Estas medicações devem ser ingeridas 2 horas após a ingestão do ^{131}I e manter por 1 mês após a terapia. Além disso, durante o seu acompanhamento clínico de rotina (previamente a iodoterapia;

após 10 dias da Iodoterapia e após 1 e 3 meses do término do tratamento), o sr/sra será convidado a realizar um exame chamado de sialometria, onde irá cuspir em um recipiente específico por 5 minutos, responderá ainda um Questionário de Qualidade de Vida com perguntas subjetivas sobre o impacto do tratamento na sua qualidade de vida. O sr/sra também será convidado a realizar um exame de cintilografia das glândulas salivares antes da iodoterapia e após 3 meses do tratamento. Este exame será realizado no Departamento de Medicina Nuclear do AC Camargo Cancer Center e será conduzido pela pesquisadora médica-Residente deste Serviço.

Desconforto ou riscos: O projeto não traz nenhum risco ou desconforto para o Sr(a).

Método alternativo de tratamento: Não haverá método alternativo de tratamento.

Benefícios: O (a) Sr. (a) poderá ter benefício imediato com a participação no estudo. No entanto, o estudo ajudará a obter informações e conhecimentos futuros que auxiliarão em um entendimento mais aprofundado como age o Cloreto de Betanecol nas glândulas salivares e quais alterações clínicas em relação ao tratamento com Iodo radioativo.

Ficha de coleta e privacidade: Os dados referentes à sua identificação, saúde e tratamento serão anotados em uma ficha de coleta que ficará sob responsabilidade do pesquisador responsável, com a garantia de que haverá sigilo quanto a sua identidade. Os resultados obtidos ficarão sob a responsabilidade do Departamento de Estomatologia do AC Camargo Câncer Center, São Paulo, sob os cuidados dos pesquisadores envolvidos no projeto, e serão utilizados como dados de pesquisa científica, podendo vir a serem divulgados em artigos e/ou congressos, resguardando-se sempre o sigilo quanto à sua identificação. Sua identificação será evitada utilizando códigos de identificação dos participantes, ao invés de dados pessoais como seu nome ou demais dados. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se do estudo a qualquer momento. Sua recusa ou desistência não irá prejudicá-lo.

Dúvidas: Qualquer dúvida, não receie em perguntar quantas vezes necessário, e o (a) Sr(a) será esclarecido em qualquer momento da pesquisa. Você poderá entrar em contato com a Doutora Graziella Chagas Jaguar ou Daniel Campanhã, telefone (011) 98192-1966 e 2189 5000 ramal 5129. Se o pesquisador principal não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do Hospital do Câncer – SP, pelo telefone 2189 5020.

Abandono: Caso não deseje participar dessa pesquisa ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, poderá fazê-lo em qualquer momento sem qualquer prejuízo ou punição.

Despesas: A participação nesta pesquisa não implicará em qualquer despesa ao Sr(a).

Resultado: O Sr(a) poderá ter acesso aos resultados provenientes das análises das suas amostras, caso seja do seu interesse. O resultado obtido da pesquisa não alterará em nada o tratamento e/ou seguimento do Sr(a).

Eu,

_____,
RG número _____, abaixo assinado, declaro que consinto participar no trabalho intitulado “**ESTUDO PROSPECTIVO DO USO DO BETANECOL PREVENTIVO NA FISILOGIA DE GLÂNDULAS SALIVARES E RESULTADOS CLINICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE TIREOIDE SUBMETIDOS A IODOTERAPIA**”, e declaro que fui satisfatoriamente esclarecido e que estou livre para, a qualquer momento, deixar de participar da pesquisa sem que isso implique em prejuízo ao meu tratamento e que não preciso apresentar justificativas para isso. Sei também de todas as informações por mim fornecidas e os resultados obtidos na pesquisa só serão utilizados para divulgação científica em reuniões e revistas científicas. Serei informado de todos os resultados obtidos, independentemente do fato desses poderem mudar meu consentimento em participar da pesquisa. Concordo também em responder às questões contidas no formulário que me foi apresentado. Qualquer dúvida contatará um dos pesquisadores envolvidos na pesquisa, Graziela Jaguar Chagas pelo telefone (11) 2189-5129 ou Daniel Campanhã, telefone (011) 98192-1966 e e-mail dancanbr@yahoo.com.br, para questões relacionadas à pesquisa. Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em

Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP R. Professor Antônio Prudente, 211 São Paulo - SP - Liberdade - CEP 01509-900 ou pelo telefone (11) 2189-5000, ramal 5129 de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas. Assim, concordo em participar da pesquisa em questão. Declaro ainda que uma via do presente Termo de Consentimento me foi entregue.

Nome Completo do Participante: _____

Endereço: _____

_____ Cidade/Estado: _____

RG: _____ Sexo: F / M

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____

São Paulo/SP, ____ de _____ de _____

Assinatura do participante: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Este formulário foi lido enquanto eu estava presente.

Nome da testemunha: _____ Assinatura _____

Anexo 2 - Questionário de Qualidade de Vida - Universidade de Washington

Pesquisador: Daniel Campanhã
Orientadora: Dr^a. Graziella Jaguar Chagas
Co-orientador: Dr Eduardo Nóbrega Pereira Lima

Paciente: _____

Tempo experimental: _____ Data: _____

Este questionário pergunta sobre sua saúde e qualidade de vida **durante os últimos sete dias**. Por favor, responda a todas as questões marcando uma alternativa para cada questão.

1. Dor (marque uma alternativa [x])

- Eu não tenho dor
- Há dor leve não necessitando de medicação
- Eu tenho dor moderada, requerendo uso de medicação regularmente
- Eu tenho dor severa controlada somente com medicamentos controlados
- Eu tenho dor severa, não controlada por medicação

2. Aparência (marque uma alternativa [x])

- Não há mudança na minha aparência
- A mudança na minha aparência é mínima
- Minha aparência me incomoda, mas eu permaneço ativo
- Eu me sinto desfigurado significativamente e limito minhas atividades devido a minha aparência
- Eu não posso estar com outras pessoas devido a minha aparência

3. Atividade (marque uma alternativa [x])

- Eu estou tão ativo quanto sempre estive
- Existem vezes em que não posso manter meu ritmo antigo, mas não frequentemente
- Eu estou frequentemente cansado e tenho diminuído minhas atividades embora eu ainda saia de casa
- Eu não saio de casa porque eu não tenho força
- Eu geralmente fico na cama ou na cadeira e não saio de casa

4. Recreação (marque uma alternativa [x])

- Não há limitações para recreação em casa ou fora de casa
- Há poucas coisas que eu não posso fazer, mas eu ainda saio de casa para me divertir
- Há muitas vezes que eu gostaria de sair mais de casa, mas eu não estou bem para isso
- Há limitação severa para o que eu posso fazer, geralmente eu fico em casa e assisto TV
- Eu não posso fazer nada agradável

5. Deglutição (marque uma alternativa [x])

- Eu posso engolir tão bem como sempre
- Eu não posso engolir algumas comidas sólidas

- Eu posso engolir somente comidas líquidas
- Eu não posso engolir porque desce errado e me sufoca
- 6. Mastigação (marque uma alternativa [x])**
- Eu posso mastigar tão bem como sempre
- Eu posso comer alimentos sólidos leves mas não consigo mastigar algumas comidas
- Eu não posso mastigar nem mesmo alimentos leves

- 7. Fala (marque uma alternativa [x])**
- Minha fala é a mesma de sempre
- Eu tenho dificuldade para dizer algumas palavras mas eu posso ser entendido mesmo ao telefone
- Somente minha família e amigos podem me entender
- Eu não sou entendido pelos outros

- 8. Ombro (marque uma alternativa [x])**
- Eu não tenho problemas com meu ombro
- Meu ombro é endurecido mas isto não afeta minha atividade ou força
- Dor ou fraqueza em meu ombro me fizeram mudar meu trabalho
- Eu não posso trabalhar devido problemas com meu ombro

- 9. Paladar (marque uma alternativa [x])**
- Eu sinto sabor da comida normalmente
- Eu sinto o sabor da maioria das comidas normalmente
- Eu posso sentir o sabor de algumas comidas
- Eu não sinto o sabor de nenhuma comida

- 10. Saliva (marque uma alternativa [x])**
- Minha saliva é de consistência normal
- Eu tenho menos saliva que o normal, mas ainda é o suficiente
- Eu tenho muito pouca saliva
- Eu não tenho saliva

- 11. Humor (marque uma alternativa [x])**
- Meu humor é excelente e não foi afetado por causa do meu câncer
- Meu humor é geralmente bom e é somente afetado por causa do meu câncer ocasionalmente
- Eu não estou nem com bom humor nem deprimido por causa do meu câncer
- Eu estou um pouco deprimido por causa da do meu câncer
- Eu estou extremamente deprimido por causa do meu câncer

- 12. Ansiedade (marque uma alternativa [x])**
- Eu não estou ansioso por causa do meu câncer
- Eu estou um pouco ansioso por causa do meu câncer
- Eu estou ansioso por causa do meu câncer
- Eu estou muito ansioso por causa do meu câncer

Quais problemas tem sido os mais importantes para você durante os últimos 7 dias?

Marque [x] em até 3 alternativas:

- Dor
- Deglutição
- Paladar
- Aparência
- Mastigação
- Saliva
- Atividade
- Fala
- Humor
- Recreação
- Ombro
- Ansiedade

QUESTÕES GERAIS

Comparado com o mês antes de você desenvolver o câncer, como você classificaria sua qualidade de vida relacionada à saúde (marque uma alternativa: [x])

- Muito melhor
- Um pouco melhor
- Mais ou menos o mesmo
- Um pouco pior
- Muito pior

Em geral, você poderia dizer que sua qualidade de vida relacionada à saúde nos últimos 7 dias tem sido: (marque uma alternativa [x])

- Excelente
- Muito boa
- Boa
- Média
- Ruim
- Muito ruim

De um modo geral a qualidade de vida inclui não somente saúde física e mental, mas também muitos outros fatores, tais como família, amigos, espiritualidade, atividades de lazer pessoal que são importantes para sua satisfação com a vida. Considerando tudo em sua vida que contribui para seu bem-estar pessoal, classifique a sua qualidade de vida em geral durante os últimos 7 dias. (marque uma alternativa: [x])

- Excelente
- Muito boa
- Boa
- Média
- Ruim
- Muito ruim

Por favor, descreva quaisquer outros problemas (médicos ou não médicos) que são importantes para sua qualidade de vida e que não tenham sido adequadamente mencionados pelas nossas perguntas (você pode anexar folhas adicionais se necessário).

Anexo 3 - Ficha Clínica

Grupo Betanecol () Grupo Placebo ().....|_|

1.ID..... |_|_|_|_|

2.RGH..... |_| |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

3. Idade (anos)Peso (Kg)Altura(m) |_|_|_|_|

4. Cor da pele (1) Melanoderma (2) Leucoderma (3) Feoderma..... |_|

5. Sexo (1) masculino 2 (feminino)|_|

6. Doença Prevea: |_|

7. Faz uso de Meicações: |_|

6 Tipo do tumor|_|

CID10 |_|

TNM..... |_|

Estadiamento Clínico.....|_|_|

(1) Estádio I (2) Estádio II (3) Estádio III (4) Estádio IV

7. Tratamento:|_|

 Tipo:|_|

 Tipo de Iodoterapia:.....|_|

 Dose total|_|

8. Data do Início da Medicação:.....

 T1(2horas antes da IOT):.....

9. Sialometria (Fase 1)

Data	Tubo vazio/g	Tubo com saliva-balança não tarada/g	Tubo com saliva-balança tarada/g

10. Sialometria (Fase 2)

Data	Tubo vazio/g	Tubo com saliva-balança não tarada/g	Tubo com saliva-balança tarada/g

11. Sialometria (Fase 3)

Data	Tubo vazio/g	Tubo com saliva-balança não tarada/g	Tubo com saliva-balança tarada/g

12. Sialometria (Fase 4)

Data	Tubo vazio/g	Tubo com saliva-balança não tarada/g	Tubo com saliva-balança tarada/g

13. Severidade da Xerostomia

Fase 1: (Previamente a Iodoterapia)..... |__|

(1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3

14. Severidade da Xerostomia

Fase 2 (10 dias após Iodoterapia)..... |__|

(1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3

15. Severidade da Xerostomia

Fase 3 (30 dias após Iodoterapia):..... |__|

(1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3

16. Severidade da Xerostomia

Fase 4 (90 dias após Iodoterapia):..... |__|

(1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3

17. Sialodenite - Fase 1 (2 horas antes Iodoterapia)

Data	Dor	Dor Local	Edema	Edema Local
	Presente (1) Ausente (2)	Par D (1) Par E (2) Par D e E(3) Subm. D (4) Subm. E (5) Subm. D e E (6) Par D/E e Subm. D/ E (7) Par D ou E e Subm. D ou E (8)	Presente (1) Ausente (2)	Par D (1) Par E (2) Par D e E(3) Subm. D (4) Subm. E (5) Subm. D e E (6) Par D/E e Subm. D/ E (7) Par D ou E e Subm. D ou E (8)

18. . Sialodenite - Fase 2 (10 dias após Iodoterapia)

Data	Dor	Dor Local	Edema	Edema Local
	Presente (1) Ausente (2)	Par D (1) Par E (2) Par D e E(3) Subm. D (4) Subm. E (5) Subm. D e E (6) Par D/E e Subm. D/ E (7) Par D ou E e Subm. D ou E (8)	Presente (1) Ausente (2)	Par D (1) Par E (2) Par D e E(3) Subm. D (4) Subm. E (5) Subm. D e E (6) Par D/E e Subm. D/ E (7) Par D ou E e Subm. D ou E (8)

19. . Sialodenite - Fase 3 (30 dias após Iodoterapia)

Data	Dor	Dor Local	Edema	Edema Local
	Presente (1) Ausente (2)	Par D (1) Par E (2) Par D e E(3) Subm. D (4) Subm. E (5) Subm. D e E (6) Par D/E e Subm. D/ E (7) Par D ou E e Subm. D ou E (8)	Presente (1) Ausente (2)	Par D (1) Par E (2) Par D e E(3) Subm. D (4) Subm. E (5) Subm. D e E (6) Par D/E e Subm. D/ E (7) Par D ou E e Subm. D ou E (8)

20. Sialodenite - Fase 4 (90 dias após Iodoterapia)

Data	Dor	Dor Local	Edema	Edema Local
	Presente (1) Ausente (2)	Par D (1) Par E (2) Par D e E(3) Subm. D (4) Subm. E (5) Subm. D e E (6) Par D/E e Subm. D/ E (7) Par D ou E e Subm. D ou E (8)	Presente (1) Ausente (2)	Par D (1) Par E (2) Par D e E(3) Subm. D (4) Subm. E (5) Subm. D e E (6) Par D/E e Subm. D/ E (7) Par D ou E e Subm. D ou E (8)

21. Outros Efeitos Adversos:

- () NáuseaFases.....
- () VômitoFases.....
- () CefaléiaFases.....
- () EpigastriaFases.....
- () DisgeusiaFases.....
- () Odinofagia.....Fases.....
- () Outros :.....Fases.....

Instituto Nacional de Câncer- Critério de Terminologia Comum para Efeitos Adversos v 4.0

Graus				
Sintomas	1	2	3	4
Náuseas (enjôo)	Leve perda de apetite (alimentação razoável)	Moderada perda de apetite com ↓ da alimentação. Não há significante perda de peso, desidratação ou malnutrição.	Severa perda de apetite. Precisa colocar Sonda	Risco de vida
Vômito	1 vez/ dia	2 – 5 vezes/ dia	≥ 6 vezes/ dia	Risco de vida
Diarréia	Até 4 evacuações por dia	4 – 6 evacuações por dia, evacuações noturnas e cólicas moderadas.	≥ 7 evacuações por dia	Risco de vida
Frequência urinária	Aumento da frequência até 2x do normal	Aumento da frequência maior que 2x do normal em menor tempo	≥ 1vez/hora. Precisa de catéter	-
Rubor em face (face vermelha)	Sem dor	Com dor	-	-
Dor de Cabeça	Leve sem interferir com função. Não precisa de remédio.	Moderada interferindo com função. Precisa de remédio.	Dor severa sem melhora com remédio	Leva a deficiência
Aumento de suor	Leve e ocasional	Toda hora Sempre	-	-
Aumento de lágrima	Aumento do fluxo sem interferir com função	Aumento do fluxo com dor e interferindo com função	-	-
Cólica	Leve Não precisa de remédio	Moderada Precisa de remédio	Severa Precisa de hospitalização	Necessita ir ao hospital e tomar remédio forte para dormir
Tremor	Leve e rápido sem causar dificuldade na realização de alguma atividade	Tremor moderado causando dificuldade na realização de alguma atividade	Tremor severo	Leva a deficiência
Diminuição da pressão	Queda rápida da pressão arterial. Não precisa de remédio	Moderada queda de pressão arterial. Precisa de remédio, mas sem hospitalização.	Severa queda da pressão arterial. Precisa de hospital, mas resolvido rápido.	Hospitalização > 48 horas
Febre	38°C - 39°C	> 39°C - 40°C	> 40°C por um tempo menor que 1 dia.	> 40°C por um tempo maior que 1 dia.

Adaptado do Common Terminology Criteria for Adverse Events – National Cancer Institution- version 4.0 (CTCAE). Site: [http:// www.nci.nih.gov/](http://www.nci.nih.gov/)