FABRICIO LOPES DA FONSECA

**Obstrução de vias lacrimais em pacientes
submetidos à radioiodoterapia**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientadora: Profa. Dra. Suzana
Matayoshi

**São Paulo
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fonseca, Fabricio Lopes da

Obstrução de vias lacrimais em pacientes submetidos à radioiodoterapia / Fabricio
Lopes da Fonseca. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Oftalmologia.

Orientadora: Suzana Matayoshi.

Descritores: 1.Ducto nasolacrimal/efeitos de radiação 2.Obstrução dos ductos
nasolacrimais 3.Doenças do aparelho lacrimal 4.Neoplasias da glândula
tireoide/radioterapia 5.Radioisótopos do iodo

USP/FM/DBD-037/16

*Aos meus pais, Nilson e Eunirde, exemplos de amor,
retidão, amizade e dedicação à família.*

*À minha amada esposa Luciana, amiga e companheira de
vida e de profissão, por esse trabalho e por tudo que construímos juntos.*

*À minha orientadora, Profa. Dra. Suzana Matayoshi, pelo
privilegio de ser seu aluno, por todos os ensinamentos e pelas
oportunidades oferecidos.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, cuja mais perfeita criação buscamos melhor compreender, agradeço por tudo.

À minha irmã Priscilla, pelo amor e carinho de sempre.

Ao meu irmão Nilson, amigo e companheiro na Oftalmologia, pelo carinho, pela amizade e pelos ensinamentos.

Aos meus cunhados Petrócio, Carla e Marcos, pela amizade e pelo apoio.

Aos meus sobrinhos João Pedro, Ana Letícia, Luis Felipe, Luiza e Laura, por todos os momentos alegres com que preenchem minha vida.

Aos meus sogros, Leonildo e Márcia, minha segunda família.

À Regina Ferreira de Almeida, pela amizade, pelo auxílio e pela orientação.

Ao Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro, pelo compromisso e pela seriedade com a Pós-Graduação.

À Lica Arakawa-Sugueno, Patrícia Kazue Yamanaka e Juliana Mika Kato, pelo entusiasmo e pela participação nesse trabalho.

À Raquel Ayub Moysés e ao George Coura Filho, pela receptividade e divulgação do trabalho na Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e na Disciplina de Medicina Nuclear.

Ao Prof. Lenine Garcia Brandão, Professor Titular da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, e ao Dr. Marcelo Tanit Sapienza, coordenador do Serviço de Medicina Nuclear do ICESP, por permitirem a realização desse estudo com pacientes de seus respectivos serviços.

A todos os meus queridos amigos, pela alegria e pelo privilégio da convivência.

À Profa. Dra. Cláudia Maria de Barros Helou, minha primeira orientadora em Pesquisa Científica, mestre e amiga.

Aos pacientes, que, em meio a diagnósticos e tratamentos tão delicados, aceitaram participar desse estudo.

***“Curioso é o quanto você tem de saber, antes de
perceber o quão pouco você sabe”.***

(Autor desconhecido)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
2 OBJETIVOS	5
3 PACIENTES E MÉTODOS	7
4 RESULTADOS	13
5 DISCUSSÃO.....	47
6 CONCLUSÕES.....	57
7 ANEXOS.....	59
7.1 Anexo A - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMUSP	59
8.2 Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	62
8.3 Anexo C - <i>Ocular Surface Disease Index (OSDI)</i> em Português	68
8.4 Anexo D – Instrumento para avaliação dos sintomas da obstrução nasal - NOSE	70
8.5 Anexo E - Ficha específica desenvolvida para o estudo.....	71
8.6 Anexo F - Questionário <i>Xerostomia Inventory</i> em Português	75
8.7 Anexo G – Distribuição por idade	77
8.8 Anexo H - Dosagem de RIT (em mCi).....	80
8 REFERÊNCIAS	83

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i>
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
BUT	Tempo de Ruptura Lacrimal
EPOS	<i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i>
EUA	Estados Unidos da América
g	Grama
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
mCi	Milicurie
mg	miligrama
min	minuto
mL	mililitro
NIS	Cotransportador sódio-iodo
NOSE	<i>Nasal Obstruction Symptom Evaluation</i>
NOSE-p	<i>Nasal Obstruction Symptom Evaluation in the Portuguese Language (NOSE-p)</i>
OD	Olho direito
ODNL	Obstrução do ducto nasolacrimonial
OE	Olho esquerdo
OSDI	<i>Ocular Surface Disease Index</i>
OVL	Obstrução de vias lacrimais
rhTSH	TSH humano recombinante
RIT	Radioiodoterapia
RR	Risco relativo
TDF	Testes de desaparecimento da fluoresceína
TSH	Hormônio tireoestimulante

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos grupos quanto à faixa etária	13
Tabela 2	Distribuição dos grupos quanto ao sexo	13
Tabela 3	Caracterização de pacientes segundo o grupo de inclusão.....	14
Tabela 4	Distribuição dos pacientes por avaliações de seguimento realizadas	15
Tabela 5	Caracterização quanto à dosagem de iodo-131	16
Tabela 6	Escores do TDF entre os grupos, por período de seguimento (Teste exato de Fisher para comparação entre os grupos).....	20
Tabela 7	Valores de BUT (em segundos) entre os grupos, por período de seguimento (OD = olho direito; OE: olho esquerdo).....	21
Tabela 8	Análise estatística dos valores de BUT em olhos direitos (Modelo linear de efeitos mistos)	22
Tabela 9	Análise estatística dos valores de BUT em olhos esquerdos (Modelo linear de efeitos mistos)	23
Tabela 10	Comparação do escore da coloração de Rosa Bengala (segundo a classificação de Oxford), por período de seguimento (OD = olho direito, OE = olho esquerdo) (Teste exato de Fisher).....	24
Tabela 11	Valores de Schirmer I (em milímetros) entre os grupos, por período de seguimento (OD = olho direito; OE: olho esquerdo).....	26
Tabela 12	Análise estatística dos valores de Schirmer I em olhos direitos (Modelo linear de efeitos mistos).....	27
Tabela 13	Análise estatística dos valores de Schirmer I em olhos esquerdos (Modelo linear de efeitos mistos)	28
Tabela 14	Presença de palidez de mucosa nasal à endoscopia entre os grupos	29

Tabela 15	Aparência endoscópica (segundo <i>EPOS 2012</i> ³²).....	31
Tabela 16	Análise estatística dos valores de aparência endoscópica nasal, segundo <i>EPOS</i> (Modelo linear de efeitos mistos).....	31
Tabela 17	Resultados do questionário OSDI.....	33
Tabela 18	Análise estatística dos valores do questionário OSDI (Modelo linear de efeitos mistos)	34
Tabela 19	Resultados do questionário NOSE	36
Tabela 20	Análise estatística dos valores do questionário NOSE (Modelo linear de efeitos mistos)	36
Tabela 21	Resultados do questionário <i>Xerostomia Inventory</i>	38
Tabela 22	Análise estatística dos valores do questionário <i>Xerostomia Inventory</i> (Modelo linear de efeitos mistos)	39
Tabela 23	Resultados da quantificação da produção salivar, em miligramas	41
Tabela 24	Análise estatística da produção salivar pré-estimulação (Modelo linear de efeitos mistos)	42
Tabela 25	Análise estatística da produção salivar pós-estimulação (Modelo linear de efeitos mistos)	43
Tabela 26	Análise estatística da diferença de produção salivar (pós-estimulação menos pré-estimulação) (Modelo linear de efeitos mistos).....	45

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Dacriocistografia com infusão de lipiodol ultrafluido e subtração digital, demonstrado obstrução de canalículo superior (cabeça de seta) e estenose de DNL (seta) esquerdos após 6 meses da RIT17
- Figura 2** Dacriocistografia com infusão de lipiodol ultrafluido e subtração digital demonstrando obstrução ao nível da válvula de Rosenmüller em olho direito (cabeça de seta), estenose de DNL e dilatação de SL em olho esquerdo (seta) no 5º mês pós-RIT (A), seguida por obstrução no terço superior do saco lacrimal em olho esquerdo (asterisco) no 7º mês pós-RIT (B).....18
- Figura 3** Dacriocistografia com infusão de lipiodol ultrafluido e subtração digital, demonstrando estenose de DNL (cabeça de seta) e dilatação de SL direito (seta) após 2 meses da RIT18

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Comparação entre a distribuição do teste de desaparecimento da fluoresceína (TDF) entre os grupos.....	19
Gráfico 2	Comparação entre as médias do BUT entre os grupos (s = segundos; OD = olho direito; OE: olho esquerdo)	20
Gráfico 3	Comparação entre as médias de Shirmer I entre os grupos (mm = milímetros; OD = olho direito; OE: olho esquerdo).....	25
Gráfico 4	Comparação entre as médias do escore para avaliação da cavidade nasal (segundo <i>EPOS 2012</i> ³²), por período de seguimento	30
Gráfico 5	Comparação entre as médias do escore para avaliação de doença da superfície ocular (questionário OSDI), por período de seguimento	33
Gráfico 6	Comparação entre as médias da avaliação subjetiva de sintomas nasais (NOSE ²⁵), por período de seguimento	35
Gráfico 7	Comparação entre as médias da avaliação subjetiva da xerostomia (<i>Xerostomia Inventory</i> ³⁴), por período de seguimento	38
Gráfico 8	Comparação das médias de produção salivar pré-estimulação e pós-estimulação oral, em miligramas, por período de seguimento	40
Gráfico 9	Comparação das médias das diferenças de produção salivar (pós-estimulação – pré-estimulação), em miligramas, por período de avaliação	44

RESUMO

Fonseca FL. *Obstrução de vias lacrimais em pacientes submetidos à radioiodoterapia* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: A radioiodoterapia (RIT) constitui tratamento consagrado para carcinomas diferenciados de tireoide, sendo amplamente utilizada em todo o mundo, tendo-se em vista a incidência crescente desse tipo de neoplasia maligna. Embora efeitos adversos graves sejam infrequentes, são descritas complicações como xerostomia, sialoadenite e disfagia. O acometimento de olhos e anexos é pouco discutido, sendo relatadas xeroftalmia, ceratoconjuntivite e obstrução de vias lacrimais (OVL), notadamente após altas doses cumulativas do radiofármaco. A incidência de OVL e a eventual relação com outros sintomas oculares ou extraoculares não são bem estabelecidas. Neste estudo, buscamos determinar a frequência de obstrução de vias lacrimais (OVL) em pacientes submetidos à RIT, a existência de fatores preditores de OVL e a relação entre alterações de superfície ocular, xerostomia e alterações da mucosa nasal. **Métodos:** Foram avaliados pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide submetidos à RIT (Grupo 1) e não submetidos à RIT (Grupo 2) no período pré-operatório, pós-operatório e no 2º, 4º, 6º e 12º mês pós-cirurgia ou pós-RIT. Os pacientes foram submetidos a avaliações da superfície ocular e do filme lacrimal, sondagem e irrigação de vias lacrimais, quantificação da produção salivar e endoscopia nasal. As avaliações subjetivas de sintomas oculares, nasais e de xerostomia foram realizadas, respectivamente, por meio dos questionários OSDI, NOSE e *Xerostomia Inventory*. **Resultados:** O Grupo 1 (n=44, 88 olhos) apresentou 3 pacientes (04 olhos) com OVL, o que corresponde à incidência de 4,55% (4 eventos em 88 olhos) ou 6,8% (3 casos em 44 pacientes). O Grupo 2 (n=43, 86 olhos) não apresentou nenhum caso de OVL, fato que impossibilitou o cálculo da razão de chances (*odds ratio*). A avaliação objetiva da superfície ocular não apresentou diferenças significantes entre os grupos. Por outro lado, a avaliação endoscópica nasal revelou maior palidez de mucosa no Grupo 1 no 2º mês (OR: 3,61; IC 95%: 1,44-9,09; p<0,01), 4º mês (OR: 4,00; IC 95%: 1,48-10,79; p<0,01) e 12º mês de seguimento pós-RIT (OR: 3,24; IC 95%: 1,14-9,22; p=0,03), com piora do escore de aparência endoscópica quanto a edema, a pólipos e à secreção no 6º mês de seguimento pós-RIT, em comparação à avaliação pré-operatória (p<0,01). Os resultados do questionário OSDI demonstraram piora do escore no Grupo 1 no 2º mês (p<0,01), 4º mês (p<0,01), 6º mês (p<0,01) e 12º mês (p<0,01) de seguimento pós-RIT em comparação à avaliação inicial pré-operatória. A avaliação pelo questionário NOSE demonstrou piora dos sintomas nasais no Grupo 1 no 2º mês (p=0,02) e no 4º mês de seguimento pós-RIT (p<0,01),

em comparação aos sintomas pré-operatórios. A avaliação da xerostomia demonstrou piora dos sintomas no Grupo 1 em relação à avaliação pré-operatória e no 2º mês ($p<0,01$), 4º mês ($p<0,01$), 6º mês ($p<0,01$) e 12º mês ($p=0,01$) de seguimento pós-RIT, bem como diminuição objetiva da produção salivar até o 12º mês pós-RIT ($p<0,01$). **Conclusões:** Embora em pequeno número, o presente estudo demonstrou aparecimento de casos de obstrução lacrimal, mesmo que assintomáticas, nos primeiros 12 meses após-RIT. Não foi possível estabelecer relação da OVL com eventuais fatores preditores. Entretanto, demonstrou-se piora subjetiva da xerostomia, da xeroftalmia, dos sintomas nasais e significativa alteração da mucosa nasal nos pacientes do Grupo 1.

Descritores: Ducto nasolacrimal/efeitos de radiação; Doenças do aparelho lacrimal; Neoplasias da glândula tireoide/radioterapia; Radioisótopos de iodo.

ABSTRACT

Fonseca FL. *Lacrimal system obstruction in patients submitted to radioiodine therapy* [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016

Introduction: Radioiodine therapy (RIT) is an established treatment for differentiated thyroid carcinomas and is widely used throughout the world, given the increasing incidence of this malignancy. Although serious adverse effects are infrequent, complications such as dry mouth, sialadenitis and dysphagia have been described. The involvement of the eyes and adnexa is not commonly discussed, despite dry eye, keratoconjunctivitis and lacrimal system obstruction (LSO) being reported, especially after high cumulative doses of this radiopharmaceutical. The incidence of LSO and any relationship with other ocular or extraocular symptoms are not well established. The study objectives were to determine the frequency of lacrimal system obstruction (LSO) in patients undergoing RIT, the existence of predictive factors of LSO and the relationship between ocular surface changes, xerostomia and changes in nasal mucosa. **Patients and Methods:** Patients with differentiated thyroid carcinoma undergoing (Group 1) and not undergoing (Group 2) RIT were evaluated in the preoperative and postoperative periods and 2, 4, 6 and 12 months post-surgery or post-RIT. Patients underwent ocular surface and tear film evaluation, lacrimal system probing and irrigation, quantification of salivary production and nasal endoscopy. The subjective evaluations of ocular symptoms, nasal symptoms and xerostomia were done, respectively, through the OSDI, NOSE and Xerostomia Inventory questionnaires. **Results:** Group 1 (n = 44, 88 Eyes) had 3 patients (4 eyes) with LSO, corresponding to an incidence of 4.55% (4 events in 88 eyes) or 6.8% (3 cases in 44 patients). Group 2 (n = 43.86 eyes) did not present any cases of LSO, that makes it impossible to calculate the odds ratio. Objective assessment of ocular surface did not show significant differences between groups. On the other hand, nasal endoscopy revealed larger mucosa pallor in Group 1 in the 2nd month (OR: 3.61; 95% CI: 1.44 to 9.09; p <0.01), 4th month (OR: 4.00; 95% CI: 1.48 to 10.79; p <0.01) and 12th month after RIT (OR: 3.24; 95% CI: 1.14 to 9.22; p = 0.03), with worsening of the endoscopic appearance score in the 6th month after RIT, compared to the preoperative evaluation (p <0.01). The results of the questionnaires showed worsening OSDI score in Group 1 at 2nd month (p <0.01), 4th month (p <0.01) and 6 months (p <0.01) and 12 months (p <0, 01) post RIT as compared to the preoperative baseline. The evaluation by the NOSE questionnaire showed worsening of nasal symptoms in Group 1 in the 2nd month (p=0.02) and 4th month (p<0.01) after RIT, compared to preoperative data. The evaluation of xerostomia showed worsening of symptoms in Group 1 compared to preoperative assessment at 2nd month

($p < 0.01$), 4th month ($p < 0.01$), 6th month ($p < 0.01$) and 12 months ($p = 0.01$) after RIT. Objective decreased saliva production was observed until the 12th month after RIT ($p < 0.01$). **Conclusions:** Although in small number, the present study demonstrated the emergence of cases of lacrimal obstruction, even if asymptomatic, in the first 12 months after RIT. It was not possible to establish a relationship between LSO and predictive factors. However, it was demonstrated subjective worsening of xerostomia, xerophthalmia and nasal symptoms. There was also significant decrease in salivary production and nasal mucosa changes in patients of Group 1.

Descriptors: Nasolacrimal duct/radiation effects; Nasolacrimal duct obstruction; Lacrimal apparatus diseases; Thyroid neoplasms/radiotherapy; Iodine radioisotopes.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O uso da radioiodoterapia (RIT) com iodo-131 para o tratamento de carcinomas diferenciados de tireoide é um procedimento adotado para ablação de tecido tireoideo remanescente após a tireoidectomia e de metástases captadoras de iodo^{1,2}. A sua meia-vida é de 8 dias, e emite radiação beta, utilizada terapeuticamente, e radiação gama, utilizada em exames diagnósticos de imagem³.

É radiofármaco de uso frequente, posto que o câncer de tireoide corresponde a 3,6% dos casos de neoplasias malignas, atingindo 62.980 novos casos nos Estados Unidos da América (EUA) (2014)⁴. No Brasil, estudo realizado em capitais de 10 Estados estimou incidência de 1,2 casos/100.000 homens e 5,3 casos/100.000 mulheres⁵. A doença atinge, mais frequentemente, mulheres (3F:1M), acima de 45 anos de idade, sendo o carcinoma papilífero e o carcinoma folicular os tipos histológicos mais comuns (75% dos casos)⁶.

Embora a mortalidade pelo câncer de tireoide venha diminuindo⁷, é importante salientar o aumento de incidência em todo o mundo, sendo que, nos EUA, observou-se aumento de 2,4 vezes nos últimos 30 anos, passando de 3,6 para 8,7 casos por 100.000 habitantes⁸. No Brasil, um estudo realizado em serviço de referência demonstrou incremento de 2766% no número de pacientes admitidos por câncer de tireoide entre 1990 e 2010⁹.

Pesquisas atuais em terapia genética buscam a utilização do iodo-131 em neoplasias malignas de alta prevalência, como as de mama^{10,11}, próstata¹⁰ e cólon¹¹, fato que pode representar um aumento potencial de pacientes submetidos a esse tipo de tratamento no futuro.

Embora complicações graves após o tratamento sejam raras^{12,13}, foram relatados efeitos adversos secundários ao acometimento de glândulas salivares, como xerostomia, dor em glândulas parótidas e disfagia, mesmo após administração de baixas dosagens do radiofármaco^{14,15}. As

complicações oculares deste tipo de tratamento são pouco discutidas na literatura¹². Dentre elas, são descritas conjuntivite crônica e recorrente, ceratoconjuntivite seca e xeroftalmia, que acometem 23% dos pacientes submetidos à RIT¹. A disfunção de glândula lacrimal é descrita em estudos recentes^{16,17}, notadamente após alta dosagem cumulativa do fármaco. Da mesma forma, epífora e obstrução do ducto nasolacrimal já foram relatadas como complicações associadas ao uso da RIT^{18,19}, embora não se disponha de estudos que revelem sua real incidência pela avaliação sistemática dos pacientes.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivos:

1. Determinar a frequência de obstrução de vias lacrimais (OVL) em pacientes submetidos à RIT;
2. Pesquisar a existência de fatores preditores de OVL;
3. Avaliar a relação entre alterações de superfície ocular e xerostomia;
4. Avaliar a relação entre alterações de superfície ocular e da mucosa nasal.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3 PACIENTES E MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) (Anexo A), foram incluídos pacientes oriundos da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas (HCFMUSP) no período de janeiro de 2012 a junho de 2014, internados para tireoidectomia, sem tratamento prévio para câncer de tireoide. Todos os pacientes foram captados de modo sequencial na véspera da cirurgia de tireoide, quando foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B) e realizada a primeira avaliação (pré-operatória), antes do início do período de jejum. Os indivíduos foram divididos em 2 grupos constituídos por 44 pacientes (88 olhos) com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide com indicação de RIT (Grupo 1) e 43 pacientes (86 olhos) com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide não submetidos à RIT (Grupo 2), sem predileção por sexo ou raça, com idade igual ou superior a 18 anos, com registro do tipo histológico da neoplasia, estadiamento TNM de acordo com o *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*²⁰ e estágio segundo a *American Thyroid Association (ATA)*²¹. Não foram incluídos pacientes com causas potenciais de olho seco, como portadores de doenças autoimunes, usuários de lentes de contato ou de drogas antineoplásicas, como 5-fluoruracil e docetaxel, que podem causar OVL e epífora, com antecedente de trauma ocular ou da glândula lacrimal de qualquer natureza, que tenham sido submetidos à radioterapia por outras doenças ou à radioterapia da cabeça e pescoço, com antecedente de terapias hormonais ou com orbitopatia distireoideana.

Os pacientes com indicação de RIT foram submetidos ao preparo habitual para administração do radiofármaco, com orientação dietética, interrupção de uso de cosméticos e medicamentos que continham iodo e suspensão do uso de hormônio tireoideano 30 dias antes da internação para

a RIT para aumentar os níveis séricos de TSH endógeno (hipotireoidismo induzido)²².

Os pacientes, inicialmente, responderam a questionários para avaliação de sintomas oculares e nasais, antes do início dos exames. A xeroftalmia (sensação de olho seco, fotofobia, ardência, vermelhidão) foi pesquisada pelo *Ocular Surface Disease Index* (OSDI)²³ em Português²⁴, com graduação de 0 (sem sintomas) a 100 (máximo de sintomas) (Anexo C). Os sintomas nasais foram avaliados pelo *Nasal Obstruction Symptom Evaluation in the Portuguese Language* (NOSE-p)²⁵, variando de 0 (sem sintomas) a 100 (máximo de sintomas) (Anexo D).

Os pacientes foram questionados quanto à presença de epífora e secreção ocular, e submetidos, consecutivamente, aos testes de desaparecimento da fluoresceína (TDF)²⁶⁻²⁸, Tempo de Ruptura Lacrimal (BUT)²⁹, Schirmer I³⁰, expressão de saco lacrimal, cateterização dos canalículos e irrigação de vias lacrimais, teste de coloração da superfície ocular por Rosa Bengala e endoscopia nasal. Os resultados foram registrados em ficha específica desenvolvida para o estudo (Anexo E).

O teste de desaparecimento da fluoresceína foi realizado com a instilação de uma gota de colírio de fluoresceína a 0,25%²⁷ (Divisão de Farmácia do HCFMUSP) em fórnice conjuntival inferior de cada olho. O resultado foi considerado positivo nos casos em que se observou fluoresceína remanescente no menisco lacrimal após 5 minutos²⁶, com graduação de 1+ a 4+ (ausência de desaparecimento da fluoresceína). O resultado foi considerado negativo para OVL quando não foi observada retenção de fluoresceína no menisco lacrimal, e graduado como 0 (zero)²⁶.

O teste de Tempo de Ruptura Lacrimal (BUT) foi realizado com a instilação de uma gota de colírio de fluoresceína a 0,25% em fórnice conjuntival inferior de cada olho. Após 4 minutos, foi solicitado ao paciente que permanecesse sem piscar e foi avaliado o tempo necessário para formação de áreas escuras, correspondendo a áreas de ruptura do filme lacrimal, em exame de lâmpada de fenda modelo Haag-Streit sob iluminação de luz azul de cobalto e com ampliação de 10 vezes. Esse procedimento foi

repetido por 3 vezes, e a média de valores foi calculada. O resultado foi considerado positivo caso a média tivesse sido menor do que 10 segundos.

O teste de Schirmer I foi realizado com tiras estéreis padronizadas de 5mm x 60mm constituídas de papel filtro Whatman nº 41 (Ophthalmos). A tira foi dobrada em local adequado e determinado pelo fabricante, e inserida no fórnice conjuntival entre os terços lateral e médio da pálpebra inferior, sem instilação prévia de qualquer colírio (Schirmer I). Após 5 minutos, a tira foi retirada e sua área úmida foi medida.

A expressão do saco lacrimal foi realizada pela compressão dos tecidos localizados abaixo do tendão do canto medial, em topografia de saco lacrimal. O resultado foi considerado positivo caso houvesse refluxo de secreção pelos pontos lacrimais.

Após anestesia tópica com uma gota de colírio de cloridrato de proximetacaína a 0,5% (Alcon) em fórnice conjuntival inferior de cada olho, foi realizada a cateterização dos canalículos com sondas de Bowman nº 0 ou 00 (Petrovich), com dilatação prévia dos pontos lacrimais caso fosse necessário. Os resultados foram classificados como “*hard stop*”, caso os canalículos superior, inferior e canalículo comum estivessem pérvios, ou “*soft stop*”, caso houvesse algum ponto de obstrução alta. A irrigação de vias lacrimais foi realizada com a cateterização de canalículos superior e inferior com cânula de ponta romba de 23 Gauge (Petrovich) e irrigação com 1 ml de solução salina a 0,9%. O resultado foi considerado negativo para obstrução caso não tenha havido refluxo do volume injetado e o paciente tenha informado presença de líquido em orofaringe. Em casos de suspeita de obstrução de vias lacrimais, foi solicitada dacriocistografia pela técnica de subtração digital com contraste lipiodol ultrafluido.

O teste de Rosa Bengala foi realizado com a instilação de uma gota de colírio de Rosa Bengala a 1% (Divisão de Farmácia do HCFMUSP) em fórnice conjuntival inferior de cada olho. O resultado foi considerado positivo caso se tenha observado impregnação conjuntival ou corneana pelo colírio à observação em lâmpada de fenda modelo Haag-Streit, com aumento de 16

vezes e utilização de luz anérita, com graduação segundo a escala de Oxford³¹.

A endoscopia nasal foi realizada por médica otorrinolaringologista mascarada para o grupo de inclusão dos pacientes, com a introdução de endoscópio rígido de 4mm e zero grau (Karl-Storz) em cavidade nasal, após anestesia tópica com aerossol de lidocaína a 2%, sem vasoconstritor. O aspecto da cavidade e da mucosa nasais de ambos os lados foi avaliado segundo as diretrizes do *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2012*³², quanto à presença de edema, pólipos e secreção, com escore objetivo variando de 0 (sem alterações) a 14 (máximo de alterações), e quanto à presença ou ausência de palidez de mucosa nasal (sinal indireto de atrofia) (Anexo E).

A avaliação de sintomas de xerostomia (sensação de boca seca, cáries, gengivite, estomatite, e disfagia para sólidos) foi realizada com o questionário *Xerostomia Inventory*³³ em Português³⁴, aplicado por fonoaudióloga da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HCFMUSP, com graduação variando de 11 (ausência de xerostomia) a 55 (máximo de xerostomia) (Anexo F).

A avaliação objetiva da produção salivar também foi realizada pelo peso de gaze seca e umedecida pela saliva, antes e após estimulação oral de rotação da língua no vestibulo da boca. A coleta pré-estimulação foi realizada com pesagem de gaze seca em balança de alta precisão da marca Shimadzu, modelo BL3200, seguida por esfregaço da gaze em língua, soalho da boca, vestibulo inferior, palato duro, vestibulo superior e bochechas, e nova pesagem da gaze com saliva. A diferença entre o peso da gaze seca e com a saliva foi considerada como produção salivar pré-estimulação. A coleta pós-estimulação foi realizada de forma semelhante, com esfregaço dessas estruturas orais após 1 minuto sem deglutição e com rotação da língua pela gengiva.

Todas as avaliações foram realizadas no mesmo período do dia (entre 13 e 17 horas), de modo a minimizar variações secundárias ao ritmo circadiano.

Cada paciente foi submetido aos exames e aos questionários no dia anterior à tireoidectomia, um mês após a cirurgia e após 2, 4, 6 e 12 meses de seguimento pós-RIT ou pós-operatório.

A análise estatística foi realizada por métodos de correlação envolvendo os valores obtidos nos diversos testes quantitativos, a positividade ou negatividade dos testes qualitativos e as respostas obtidas pelos questionários.

Primeiramente, realizou-se uma análise exploratória dos dados. Esta metodologia tem como objetivo básico sintetizar uma série de valores de mesma natureza, permitindo que se tenha uma visão global da variação desses valores, organizando e descrevendo os dados por meio de tabelas. Para a descrição das variáveis quantitativas, foram calculados: n, média, desvio padrão, mínimo, 1º quartil (25%), mediana (50%), 3º quartil (75%) e máximo. Este procedimento foi realizado pelo *software SAS® Version 9.0*. Cary, NC: *SAS Institute Inc.* 1999. Para as análises envolvendo variáveis qualitativas, foram utilizados o teste exato de Fisher para associações entre os grupos e o teste de McNemar para verificar o efeito de intervenção em cada grupo. O teste t-Student foi utilizado para a comparação entre os grupos em relação à idade. Para as comparações envolvendo variáveis quantitativas, foi proposto o modelo de regressão linear com efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos). Os modelos lineares de efeitos mistos são utilizados na análise de dados em que as respostas estão agrupadas (mais de uma medida para um mesmo indivíduo) e a suposição de independência entre as observações num mesmo grupo não é adequada³⁵. Esta análise foi realizada pelo *software SAS® 9.0*, utilizando a PROC MIXED (*SAS Institute Inc. SAS/STAT® User's Guide. Version 9.0*. Cary, NC: *SAS Institute Inc.* 1999). Para as comparações, foi utilizado o pós-teste por contrastes ortogonais.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Quanto às variáveis qualitativas, o Grupo 1 (n=44, 88 olhos) apresentou média de idade de 46,9 anos (DP: 13,8, intervalo de 21 a 82 anos), e o Grupo 2 (n=43; 86 olhos) de 52,1 anos (DP: 15,5, intervalo de 18 a 82 anos) ($p=0,05$) (Tabela 1, Anexo G). Em ambos os grupos, houve predominância de pacientes do sexo feminino, sendo 84,1% (37 pacientes) no Grupo 1 e 88,4% (38 pacientes) no Grupo 2 ($p=0,75$) (Tabela 2).

A Tabela 3 caracteriza os pacientes envolvidos no estudo, segundo o grupo de inclusão.

Tabela 1 - Distribuição dos grupos quanto à faixa etária

Grupo	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	Valor p (Teste t)
Grupo 1	44	46,9	13,8	21	36	49,5	57	82	0,05
Grupo 2	43	52,1	15,5	18	42	55	63	82	

Tabela 2 - Distribuição dos grupos quanto ao sexo

Sexo	Total		
	Grupo 1	Grupo 2	
F	37	38	69
	(84,1%)	(88,4%)	
M	7	5	11
	(15,9%)	(11,6%)	
Total	44	43	80
Valor p	0,75		

Tabela 3 - Caracterização de pacientes segundo o grupo de inclusão

N	Grupo 1	Grupo 2
	44	43
Média de idade (desvio padrão), em anos. (p=0,05, t-Student)	46, 9 (13,8)	52,1 (15,5)
Sexo mulher/homem (porcentagem) p=0,75 (Teste exato de Fisher)	37/7 (84,1%/15,9%)	38/5 (88,4%/11,6%)
Histologia do tumor papilífero/folicular (porcentagem)	41/3 (93,2%/6,8%)	30/13 (69,8%/30,2%)
Estadiamento		
T	T1: 13 (29,5%) T2: 11 (25%) T3: 19 (43,2%) T4a: 1 (2,3%)	T1: 43 (100%)
N	N0: 5 (11,4%) N1: 20 (45,4%) N1a: 12 (27,2%) N1b: 7 (16%)	N0: 10 (23,3%) N1: 2 (4,6%) N1a: 1 (2,3%) Nx: 30 (69,8%)
M	M0: 44 (100%)	M0: 43 (100%)
Estágios da doença	Estágio I: 21 (47,7%) Estágio II: 6 (13,6%) Estágio III: 15 (34,1%) Estágio IVA: 2 (4,6%)	Estágio I: 42 (97,7%) Estágio III: 1 (2,3%)
Seguimento médio pós-RIT ou pós-operatório (meses)	10,7	10,5

O carcinoma papilífero foi o tipo histológico preponderante em ambos os grupos, correspondendo a 93,2% dos casos (41 pacientes) no Grupo 1 e 69,8% dos casos (30 pacientes) no Grupo 2. Quanto ao estadiamento TNM, 2,3% dos casos (1 paciente) foi classificado como T4a, 43,2% (19 pacientes) como T3, 25% (11 pacientes) como T2 e 29,5% (13 pacientes) como T1 no Grupo 1. No Grupo 2, 100% dos casos (43 pacientes) foram classificados como T1.

No Grupo 1, 11,4% dos casos (5 pacientes) foram classificados como N0, 45,4% (20 pacientes) como N1, 27,2% (12 pacientes) como N1a e 16% (7 pacientes) como N1b. No Grupo 2, 23,3% dos casos (10 pacientes) foram

classificados como N0, 4,6% (2 pacientes) como N1, 2,3% (1 paciente) como N1a e 69,8% (30 pacientes) como Nx.

Quanto à presença de metástases, no Grupo 1, 100% dos casos (44 pacientes) foram classificados como M0, assim como no Grupo 2 (43 pacientes).

A classificação dos pacientes pelo estágio da doença no Grupo 1 foi 47,7% (21 pacientes) em estágio I, 13,6% (6 pacientes) em estágio II, 34,1% (15 pacientes) em estágio III e 4,6% (2 pacientes) em estágio IVA. No Grupo 2, 97,7% dos casos (42 pacientes), foram classificados em estágio I e 2,3% (1 paciente) em estágio III.

A distribuição de pacientes dos Grupos 1 e 2 quanto às avaliações de seguimento realizadas é demonstrada na Tabela 4. O tempo de seguimento de 12 meses foi completado em 38 pacientes (86,4%) do Grupo 1 e 35 pacientes (81,4%) do Grupo 2, pois houve perda de seguimento dos pacientes que desistiram do estudo antes dos 12 meses. A dosagem média de RIT foi de 191,6 milicurie (mCi) (DP: 37,7; intervalo de 101,2 a 266,7 mCi) (Tabela 5, Anexo H). Todos os pacientes foram submetidos a apenas 1 administração de iodo-131.

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes por avaliações de seguimento realizadas

Grupo 1 (N=44)	Tempo de seguimento					
	Pré-op	Pós-op	2m Pós-I	4m Pós-I	6m Pós-I	12m Pós-I
N	44	44	44	40	38	38
(%)	100	100	100	90,1	86,4	86,4

Grupo 2 (N=43)	Tempo de seguimento					
	Pré-op	Pós-op	2m Pós-op	4m Pós-op	6m Pós-op	12m Pós-op
N	43	43	43	40	38	35
(%)	100	100	100	93	88,4	81,4

Tabela 5 - Caracterização quanto à dosagem de iodo-131

	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Dosagem de iodo (mCi)	44	191,6	37,7	101,2	189	207	208,85	266,7

Houve 4 eventos de OVL em 3 pacientes do Grupo 1, correspondendo à frequência de 4,55% (4 eventos em 88 olhos) ou 6,8% (3 casos em 44 pacientes), e nenhum evento no Grupo 2. Os três casos acometidos foram:

1. Paciente 5: sexo masculino, 63 anos, assintomático, com obstrução de canalículo superior esquerdo e estenose de DNL após 6 meses da administração de 206,1 mCi (Figura 1), evidenciada clinicamente por *soft stop* à cateterização de canalículo superior esquerdo e *hard stop* à cateterização de canalículo inferior esquerdo, refluxo à irrigação pelo canalículo superior esquerdo e maior resistência à irrigação pelo canalículo inferior esquerdo;
2. Paciente 20: sexo feminino, 56 anos, com queixa de epífora em olho direito após 5 meses da RIT com dosagem de 209,5 mCi, apresentando *soft stop* à cateterização e refluxo à irrigação de ambos os canalículos de olho direito. Evidenciou-se obstrução alta (ao nível da válvula de Rosenmüller) em olho direito e estenose de DNL em olho esquerdo à dacriocistografia (Figura 2). Após 7 meses da RIT, essa paciente evoluiu com epífora também em olho esquerdo, apresentando *hard stop* à cateterização de ambos os canalículos de olho esquerdo e teste da irrigação positivo para OVL, com evidência de obstrução no terço superior de saco lacrimal à dacriocistografia;

3. Paciente 39: sexo feminino, 66 anos, com queixa de epífora em olho direito após 2 meses da RIT com dosagem de 189 mCi, apresentando *hard stop* à cateterização de canalículos em ambos os olhos e teste da irrigação negativo para OVL, embora com maior resistência para irrigação em olho direito. Evidenciou-se dilatação de saco lacrimal e estenose de DNL à direita (Figura 3).

Não houve outros achados de epífora em ambos os grupos, assim como refluxo à expressão do saco lacrimal ou queixa de secreção ocular.

Figura 1 - Dacriocistografia com infusão de lipiodol ultrafluido e subtração digital, demonstrado obstrução de canalículo superior (cabeça de seta) e estenose de DNL (seta) esquerdos após 6 meses da RIT

Figura 2 – Dacriocistografia com infusão de lipiodol ultrafluido e subtração digital demonstrando obstrução ao nível da válvula de Rosenmüller em olho direito (cabeça de seta), estenose de DNL e dilatação de SL em olho esquerdo (seta) no 5º mês pós-RIT (A), seguida por obstrução no terço superior do saco lacrimal em olho esquerdo (asterisco) no 7º mês pós-RIT (B).

Figura 3 - Dacriocistografia com infusão de lipiodol ultrafluido e subtração digital, demonstrando estenose de DNL (cabeça de seta) e dilatação de SL direito (seta) após 2 meses da RIT

Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto ao teste do desaparecimento da fluoresceína (Gráfico 1, Tabela 6).

Os valores do BUT (Gráfico 2, Tabela 7, Tabelas 8 e 9) variaram significativamente apenas na avaliação de olhos esquerdos no Grupo 2, com aumento no 2º mês ($p<0,01$) e 12º mês ($p=0,02$) em comparação aos achados pré-operatórios.

Os resultados do teste de Rosa Bengala (Tabela 10) não variaram significativamente entre os grupos nos diversos períodos de avaliação.

Gráfico 1 - Comparação entre a distribuição do teste de desaparecimento da fluoresceína (TDF) entre os grupos.

Tabela 6 - Escores do TDF entre os grupos, por período de seguimento (Teste exato de Fisher para comparação entre os grupos)

	p=0,77	p=0,78	p=0,55	p=0,76	p=0,99	p=0,76
Grupo 1						
Período de seguimento						
	Pré	Pós	2º mês	4º mês	6º mês	12º mês
0	8	7	8	7	5	7
(%)	(18,18)	(15,91)	(18,18)	(17,5)	(13,15)	(18,42)
1+	36	37	36	33	33	31
(%)	(81,82)	(84,09)	(81,82)	(82,5)	(86,85)	(81,58)
Total	44	44	44	40	38	38
Grupo 2						
Período de seguimento						
	Pré	Pós	2º mês	4º mês	6º mês	12º mês
0	6	8	6	5	5	5
(%)	(13,95)	(18,6)	(13,95)	(12,5)	(13,16)	(14,29)
1+	37	35	37	35	33	30
(%)	(86,05)	(81,4)	(86,5)	(87,5)	(86,84)	(85,71)
Total	43	43	43	40	38	35

Escore 0: ausência de retenção de fluoresceína no menisco lacrimal.

Escore 1+: retenção discreta de fluoresceína no menisco lacrimal (1+ em 4+).

Gráfico 2 - Comparação entre as médias do BUT entre os grupos (s = segundos; OD = olho direito; OE: olho esquerdo)

Tabela 7 - Valores de BUT (em segundos) entre os grupos, por período de seguimento (OD = olho direito; OE: olho esquerdo)

Grupo 1	BUT	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Pré	OD	44	5	2,11	2	3	5	6	12
	OE	44	5,21	2,16	2	4	5	7	10
Pós	OD	44	4,88	1,76	2	3,5	4	6,5	8
	OE	44	4,93	1,67	2	4	5	6	10
2º mês	OD	44	4,73	1,72	2	3,5	4	6	9
	OE	44	4,8	1,81	2	3	4,5	6	9
4º mês	OD	40	4,95	2,08	2	4	5	6	14
	OE	40	5,51	2,56	2	4	5	7	16
6º mês	OD	38	4,67	2,04	1	3	4,5	6	10
	OE	38	5,03	2,12	2	3	5	6,5	9
12º mês	OD	38	5,15	1,86	2	4	5	6	12
	OE	38	5,27	1,74	2	4	5	6	11
Grupo 2	BUT	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Pré	OD	43	4,61	1,74	2	3	4	6	8
	OE	43	4,34	1,74	2	3	4	5	9
Pós	OD	43	4,71	1,95	2	3	4	6	9
	OE	43	4,71	1,72	2	3	5	6	8
2º mês	OD	43	5,05	1,5	2	4	5	6	8
	OE	43	5,14	1,7	2	4	5	7	8
4º mês	OD	40	4,77	1,97	2	3	4	7	9
	OE	40	4,85	1,87	2	3	5	7	8
6º mês	OD	38	5	1,89	2	4	5	7	8
	OE	38	4,57	1,86	1	3	5	6	8
12º mês	OD	35	5	1,52	3	4	5	6	8
	OE	35	4,97	1,6	2	4	5	6	8

Tabela 8 - Análise estatística dos valores de BUT em olhos direitos (Modelo linear de efeitos mistos)

Comparação			Estimativa	Valor p	IC 95%	
Grupo 1	Pré	Pós	0,06	0,85	-0,58	0,70
	Pré	2º mês	0,27	0,41	-0,37	0,90
	Pré	4º mês	0,08	0,82	-0,58	0,73
	Pré	6º mês	0,36	0,28	-0,30	1,02
	Pré	12º mês	-0,18	0,60	-0,85	0,49
	Pós	2º mês	0,20	0,53	-0,43	0,83
	Pós	4º mês	0,01	0,97	-0,63	0,66
	Pós	6º mês	0,30	0,37	-0,35	0,95
	Pós	12º mês	-0,24	0,48	-0,91	0,43
	2º mês	4º mês	-0,19	0,56	-0,83	0,45
	2º mês	6º mês	0,09	0,78	-0,56	0,74
	2º mês	12º mês	-0,44	0,19	-1,11	0,22
	4º mês	6º mês	0,28	0,40	-0,38	0,94
	4º mês	12º mês	-0,25	0,46	-0,93	0,42
	6º mês	12º mês	-0,54	0,12	-1,22	0,14
Grupo 2	Pré	Pós	-0,03	0,93	-0,65	0,59
	Pré	2º mês	-0,42	0,19	-1,04	0,20
	Pré	4º mês	-0,15	0,63	-0,79	0,48
	Pré	6º mês	-0,37	0,26	-1,01	0,28
	Pré	12º mês	-0,39	0,24	-1,05	0,26
	Pós	2º mês	-0,39	0,22	-1,01	0,23
	Pós	4º mês	-0,13	0,70	-0,76	0,51
	Pós	6º mês	-0,34	0,30	-0,98	0,30
	Pós	12º mês	-0,37	0,28	-1,03	0,29
	2º mês	4º mês	0,26	0,41	-0,37	0,89
	2º mês	6º mês	0,05	0,88	-0,59	0,69
	2º mês	12º mês	0,02	0,95	-0,63	0,68
	4º mês	6º mês	-0,21	0,52	-0,86	0,43
	4º mês	12º mês	-0,24	0,48	-0,90	0,42
	6º mês	12º mês	-0,03	0,93	-0,70	0,64
Pré	Grupo 1	Grupo 2	0,20	0,61	-0,58	0,98
Pós	Grupo 1	Grupo 2	0,11	0,78	-0,66	0,89
2º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,48	0,22	-1,25	0,29
4º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,03	0,95	-0,82	0,77
6º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,52	0,20	-1,33	0,28
12º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,01	0,97	-0,85	0,82

Tabela 9 - Análise estatística dos valores de BUT em olhos esquerdos (Modelo linear de efeitos mistos)

Comparação			Estimativa	Valor p	IC 95%	
Grupo 1	Pré	Pós	0,02	0,78	-0,12	0,16
	Pré	2º mês	0,06	0,36	-0,08	0,20
	Pré	4º mês	-0,04	0,59	-0,18	0,10
	Pré	6º mês	0,06	0,42	-0,09	0,20
	Pré	12º mês	-0,05	0,51	-0,20	0,10
	Pós	2º mês	0,04	0,53	-0,09	0,18
	Pós	4º mês	-0,06	0,41	-0,20	0,08
	Pós	6º mês	0,04	0,60	-0,10	0,18
	Pós	12º mês	-0,07	0,35	-0,22	0,08
	2º mês	4º mês	-0,10	0,15	-0,25	0,04
	2º mês	6º mês	-0,01	0,93	-0,15	0,14
	2º mês	12º mês	-0,11	0,13	-0,26	0,03
	4º mês	6º mês	0,10	0,18	-0,05	0,24
	4º mês	12º mês	-0,01	0,90	-0,16	0,14
	6º mês	12º mês	-0,11	0,15	-0,26	0,04
Grupo 2	Pré	Pós	-0,08	0,28	-0,21	0,06
	Pré	2º mês	-0,18	<0,01	-0,32	-0,05
	Pré	4º mês	-0,11	0,13	-0,25	0,03
	Pré	6º mês	-0,03	0,65	-0,17	0,11
	Pré	12º mês	-0,17	0,02	-0,31	-0,02
	Pós	2º mês	-0,11	0,12	-0,24	0,03
	Pós	4º mês	-0,03	0,66	-0,17	0,11
	Pós	6º mês	0,04	0,55	-0,10	0,18
	Pós	12º mês	-0,09	0,21	-0,24	0,05
	2º mês	4º mês	0,08	0,28	-0,06	0,21
	2º mês	6º mês	0,15	0,06	0,01	0,29
	2º mês	12º mês	0,02	0,83	-0,13	0,16
	4º mês	6º mês	0,07	0,31	-0,07	0,22
	4º mês	12º mês	-0,06	0,41	-0,21	0,08
	6º mês	12º mês	-0,14	0,07	-0,28	0,01
Pré	Grupo 1	Grupo 2	0,12	0,16	-0,05	0,29
Pós	Grupo 1	Grupo 2	0,03	0,76	-0,14	0,20
2º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,13	0,14	-0,30	0,04
4º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,05	0,54	-0,12	0,23
6º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,03	0,74	-0,15	0,21
12º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,00	0,97	-0,18	0,19

Tabela 10 - Comparação do escore da coloração de Rosa Bengala (segundo a classificação de Oxford), por período de seguimento (OD = olho direito, OE = olho esquerdo) (Teste exato de Fisher)

	p=0,07	p=0,16	p=0,93	p=0,22	p=0,19	p=0,85
Grupo 1	Tempo					
OD	Pré	Pós	2º mês	4º mês	6º mês	12º mês
0	18	19	13	16	11	13
(%)	(40,91)	(43,18)	(29,55)	(40)	(29,02)	(34,21)
1	26	22	29	18	26	23
(%)	(59,09)	(50)	(65,91)	(45)	(68,42)	(60,53)
2	0	3	2	5	1	1
(%)	(0)	(6,82)	(4,55)	(12,5)	(2,56)	(2,63)
3	0	0	0	1	0	1
(%)	(0)	(0)	(0)	(2,5)	(0)	(2,63)
Total	44	44	44	40	38	38
Grupo 2	Tempo					
OD	Pré	Pós	2º mês	4º mês	6º mês	12º mês
0	12	10	11	12	7	10
(%)	(27,91)	(23,25)	(25,58)	(30)	(18,42)	(28,57)
1	25	28	30	26	25	24
(%)	(58,14)	(65,11)	(69,77)	(65)	(65,79)	(68,57)
2	6	3	2	2	4	1
(%)	(13,95)	(6,98)	(4,65)	(5)	(10,53)	(2,86)
3	0	2	0	0	2	0
(%)	(0)	(4,65)	(0)	(0)	(5,26)	(0)
Total	43	43	43	40	38	35
	p=0,43	p=0,16	p=0,79	p=0,50	p=0,46	p=0,99
Grupo 1	Tempo					
OE	Pré	Pós	2º mês	4º mês	6º mês	12º mês
0	17	18	13	12	9	9
(%)	(38,64)	(40,91)	(29,55)	(30)	(23,68)	(23,68)
1	24	22	28	20	25	27
(%)	(54,55)	(50)	(63,64)	(50)	(65,79)	(71,05)
2	3	4	3	7	3	1
(%)	(6,82)	(9,09)	(6,82)	(17,5)	(7,89)	(2,63)
3	0	0	0	1	1	1
(%)	(0)	(0)	(0)	(2,5)	(2,63)	(2,63)
Total	44	44	11	40	38	38
Grupo 2	Tempo					
OE	Pré	Pós	2º mês	4º mês	6º mês	12º mês
0	11	9	10	9	5	8
(%)	(25,58)	(20,93)	(23,26)	(22,5)	(13,16)	(22,86)
1	28	28	29	26	25	26
(%)	(65,12)	(65,12)	(67,44)	(65)	(65,79)	(74,29)
2	4	4	4	5	5	1
(%)	(9,3)	(9,3)	(9,3)	(12,5)	(13,16)	(2,86)
3	0	2	0	0	3	0
(%)	(0)	(4,65)	(0)	(0)	(7,89)	(0)
Total	43	43	43	40	38	35

O teste de Schirmer I apresentou maiores valores na avaliação pós-operatória (média = 14,83, $p=0,04$), no 2º mês (média = 15,29, $p=0,04$), 6º mês (média = 15,74, $p=0,02$) e 12º mês (média = 14,11, $p < 0,01$) de seguimento do Grupo 2 apenas em olhos direitos, em comparação à avaliação pré-operatória (média = 12,93) (Gráfico 3, Tabela 11, Tabelas 12 e 13).

Gráfico 3 - Comparação entre as médias de Shirmer I entre os grupos (mm = milímetros; OD = olho direito; OE: olho esquerdo)

Tabela 11 - Valores de Schirmer I (em milímetros) entre os grupos, por período de seguimento (OD = olho direito; OE: olho esquerdo)

Grupo 1	Schirmer I	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Pré	OD	44	15,83	10,66	2	5	15	25	35
	OE	44	17,27	10,47	2	8	17	25	35
Pós	OD	44	13,97	8,57	1	6,5	14	20	32
	OE	44	15,32	9,13	1	7	15	23	33
2º mês	OD	44	14,97	10,02	3	6	12	25	34
	OE	44	16,6	10,16	1	9	15	26	35
4º mês	OD	40	13,58	9,92	3	5	10	18	35
	OE	40	17,8	11,72	1	8	12	31	35
6º mês	OD	38	13,52	10,32	1	5	11	21	35
	OE	38	14,35	8,93	1	7	13	22	33
12º mês	OD	38	15,24	10,61	3	6	10,5	25	35
	OE	38	14,74	10,48	2	6	10	24	35
Grupo 2	Schirmer I	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Pré	OD	43	12,93	9,9	1	4	10	19	32
	OE	43	15,21	10,06	1	7	14	24	35
Pós	OD	43	14,83	9,78	2	6,5	12	23,5	33
	OE	43	15,93	10,71	2	7	15	25	35
2º mês	OD	43	15,29	9,73	3	8	12	22	33
	OE	43	15,71	9,69	3	8	13	23	35
4º mês	OD	40	14,3	9,89	3	6	11	23	35
	OE	40	14,72	9,44	2	6,5	13,5	20,5	35
6º mês	OD	38	15,74	9,8	2	8	12	27	33
	OE	38	15,5	10,1	3	8	12,5	23	35
12º mês	OD	35	14,11	9,72	1	7	11,5	16,5	35
	OE	35	16,07	9,74	2	8	15	22	35

Tabela 12 - Análise estatística dos valores de Schirmer I em olhos direitos (Modelo linear de efeitos mistos)

Comparação			Estimativa	Valor p	IC 95%	
Grupo 1	Pré	Pós	-1,10	0,32	-3,26	1,06
	Pré	2º mês	-1,44	0,19	-3,60	0,72
	Pré	4º mês	-0,64	0,58	-2,87	1,59
	Pré	6º mês	-0,47	0,68	-2,72	1,78
	Pré	12º mês	-1,35	0,24	-3,62	0,91
	Pós	2º mês	-0,34	0,75	-2,49	1,80
	Pós	4º mês	0,47	0,68	-1,75	2,68
	Pós	6º mês	0,63	0,58	-1,60	2,87
	Pós	12º mês	-0,25	0,83	-2,50	2,00
	2º mês	4º mês	0,81	0,47	-1,41	3,02
	2º mês	6º mês	0,98	0,39	-1,26	3,21
	2º mês	12º mês	0,09	0,94	-2,16	2,34
	4º mês	6º mês	0,17	0,88	-2,10	2,44
	4º mês	12º mês	-0,72	0,54	-3,00	1,57
	6º mês	12º mês	-0,89	0,45	-3,18	1,41
Grupo 2	Pré	Pós	-2,30	0,04	-4,47	-0,13
	Pré	2º mês	-2,26	0,04	-4,43	-0,09
	Pré	4º mês	-1,66	0,14	-3,89	0,56
	Pré	6º mês	-2,64	0,02	-4,90	-0,38
	Pré	12º mês	-3,75	<0,01	-6,07	-1,43
	Pós	2º mês	0,05	0,97	-2,12	2,22
	Pós	4º mês	0,64	0,57	-1,58	2,86
	Pós	6º mês	-0,34	0,77	-2,60	1,92
	Pós	12º mês	-1,45	0,22	-3,77	0,87
	2º mês	4º mês	0,59	0,60	-1,63	2,82
	2º mês	6º mês	-0,39	0,74	-2,65	1,87
	2º mês	12º mês	-1,49	0,21	-3,81	0,83
	4º mês	6º mês	-0,98	0,40	-3,27	1,31
	4º mês	12º mês	-2,09	0,08	-4,43	0,26
	6º mês	12º mês	-1,11	0,36	-3,47	1,26
Pré	Grupo 1	Grupo 2	1,29	0,49	-2,35	4,92
Pós	Grupo 1	Grupo 2	0,09	0,96	-3,54	3,71
2º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,47	0,80	-3,15	4,10
4º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,26	0,89	-3,42	3,94
6º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,89	0,64	-4,60	2,82
12º mês	Grupo 1	Grupo 2	-1,11	0,56	-4,86	2,64

Tabela 13 - Análise estatística dos valores de Schirmer I em olhos esquerdos (Modelo linear de efeitos mistos)

Comparação			Estimativa	Valor p	IC 95%	
Grupo 1	Pré	Pós	-0,32	0,78	-2,57	1,93
	Pré	2º mês	-2,27	0,15	-4,52	-0,02
	Pré	4º mês	-1,82	0,12	-4,15	0,50
	Pré	6º mês	-0,85	0,48	-3,19	1,49
	Pré	12º mês	-1,13	0,35	-3,49	1,23
	Pós	2º mês	-1,95	0,09	-4,19	0,28
	Pós	4º mês	-1,51	0,20	-3,81	0,80
	Pós	6º mês	-0,54	0,65	-2,86	1,79
	Pós	12º mês	-0,82	0,49	-3,16	1,53
	2º mês	4º mês	0,45	0,70	-1,86	2,75
	2º mês	6º mês	1,42	0,23	-0,91	3,74
	2º mês	12º mês	1,14	0,34	-1,21	3,48
	4º mês	6º mês	0,97	0,42	-1,39	3,33
	4º mês	12º mês	0,69	0,57	-1,69	3,07
	6º mês	12º mês	-0,28	0,82	-2,67	2,11
Grupo 2	Pré	Pós	0,28	0,81	-1,98	2,54
	Pré	2º mês	0,49	0,67	-1,77	2,75
	Pré	4º mês	0,24	0,84	-2,08	2,55
	Pré	6º mês	-0,02	0,99	-2,38	2,33
	Pré	12º mês	-1,73	0,16	-4,14	0,69
	Pós	2º mês	0,21	0,86	-2,05	2,47
	Pós	4º mês	-0,04	0,97	-2,36	2,27
	Pós	6º mês	-0,30	0,80	-2,65	2,05
	Pós	12º mês	-2,01	0,10	-4,42	0,41
	2º mês	4º mês	-0,25	0,83	-2,57	2,06
	2º mês	6º mês	-0,51	0,67	-2,86	1,84
	2º mês	12º mês	-2,22	0,07	-4,63	0,20
	4º mês	6º mês	-0,26	0,83	-2,64	2,12
	4º mês	12º mês	-1,97	0,11	-4,41	0,48
	6º mês	12º mês	-1,71	0,17	-4,17	0,76
Pré	Grupo 1	Grupo 2	-0,78	0,68	-4,52	2,95
Pós	Grupo 1	Grupo 2	-0,19	0,92	-3,92	3,54
2º mês	Grupo 1	Grupo 2	1,97	0,30	-1,75	5,70
4º mês	Grupo 1	Grupo 2	1,28	0,51	-2,51	5,06
6º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,05	0,98	-3,77	3,86
12º mês	Grupo 1	Grupo 2	-1,38	0,48	-5,24	2,48

A avaliação endoscópica nasal revelou maior palidez de mucosa no Grupo 1 no 2º mês (OR: 3,61; IC 95%: 1,44-9,09; $p<0,01$), 4º mês (OR: 4,00; IC 95%: 1,48-10,79; $p<0,01$) e 12º mês de seguimento pós-RIT (OR: 3,24; IC 95%: 1,14-9,22; $p=0,03$) (Tabela 14). Houve piora do escore *EPOS 2012* de aparência endoscópica quanto a edema, a pólipos e à secreção no 6º mês de seguimento pós-RIT, em comparação à avaliação pré-operatória ($p<0,01$) (Gráfico 4, Tabela 15, Tabela 16).

No Grupo 1, houve 01 caso de epistaxe, dor e congestão nasal 7 dias após a RIT e com duração de 2 semanas, em paciente do sexo feminino de 59 anos de idade, submetida à dosagem de 150mCi.

Tabela 14 - Presença de palidez de mucosa nasal à endoscopia entre os grupos

2º mês de seguimento			
Palidez Mucosa	Grupo		Total
	1	2	
Ausente	21	33	54
(%)	(47,73)	(76,74)	
Presente	23	10	33
(%)	(52,27)	(23,26)	
Total	44	43	87
Valor p	<0,01		
Odds Ratio	Caso vs Controle		3,61 (1,44; 9,09)
4º mês de seguimento			
Palidez Mucosa	Grupo		Total
	1	2	
Ausente	20	32	52
(%)	(50)	(80)	
Presente	20	8	28
(%)	(50)	(20)	
Total	40	40	80
Valor p	<0,01		
Odds Ratio	Caso vs Controle		4,00 (1,48; 10,79)

continua

conclusão			
6º mês de seguimento			
Palidez Mucosa	Grupo		Total
	Caso	Controle	
Ausente	23	30	53
(%)	(58,97)	(78,95)	
Presente	16	8	24
(%)	(41,03)	(21,05)	
Total	39	38	77
Valor p	0,08		
12º mês de seguimento			
Palidez Mucosa	Grupo		Total
	Caso	Controle	
Ausente	21	28	49
(%)	(55,26)	(80)	
Presente	17	7	24
(%)	(44,74)	(20)	
Total	38	35	73
Valor p	0,03		
Odds Ratio		Caso vs Controle	3,24 (1,14; 9,22)

Gráfico 4 - Comparação entre as médias do escore para avaliação da cavidade nasal (segundo *EPOS 2012*³²), por período de seguimento

Tabela 15 - Aparência endoscópica (segundo *EPOS 2012*³²)

Grupo	Tempo	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Grupo 1	Pré	44	1,8	3,02	0	0	0	3	14
	Pós	44	2,02	2,57	0	0	0	4	9
	2º mês	44	2	2,01	0	0	2	4	6
	4º mês	40	2,28	2,43	0	0	2	4	10
	6º mês	38	2,77	2,78	0	0	2	4	8
	12º mês	38	2,32	2,48	0	0	2	4	8
Grupo 2	Pré	43	1,91	2,69	0	0	0	4	14
	Pós	43	1,72	2,37	0	0	0	4	12
	2º mês	43	1,51	2,56	0	0	0	2	14
	4º mês	40	1,53	2,33	0	0	0	2	12
	6º mês	38	1,44	2,29	0	0	0	2	12
	12º mês	35	1,6	2,32	0	0	2	2	12

Tabela 16 - Análise estatística dos valores de aparência endoscópica nasal, segundo *EPOS* (Modelo linear de efeitos mistos)

Comparação		Estimativa	Valor p	IC 95%	
Grupo 1	Pré Pós	-0,09	0,38	-0,30	0,11
	Pré 2º mês	-0,20	0,05	-0,41	0,00
	Pré 4º mês	-0,19	0,08	-0,40	0,02
	Pré 6º mês	-0,29	<0,01	-0,51	-0,08
	Pré 12º mês	-0,19	0,09	-0,40	0,03
	Pós 2º mês	-0,11	0,28	-0,32	0,09
	Pós 4º mês	-0,10	0,36	-0,31	0,11
	Pós 6º mês	-0,20	0,07	-0,41	0,02
	Pós 12º mês	-0,10	0,39	-0,31	0,12
	2º mês 4º mês	0,01	0,90	-0,20	0,23
	2º mês 6º mês	-0,09	0,43	-0,30	0,13
	2º mês 12º mês	0,02	0,87	-0,20	0,23
	4º mês 6º mês	-0,10	0,37	-0,32	0,12
	4º mês 12º mês	0,00	0,97	-0,21	0,22
	6º mês 12º mês	0,10	0,35	-0,12	0,33

continua

			conclusão			
Comparação			Estimativa	Valor p	IC 95%	
Grupo 2	Pré	Pós	0,03	0,74	-0,17	0,24
	Pré	2º mês	0,14	0,20	-0,07	0,35
	Pré	4º mês	0,12	0,26	-0,09	0,34
	Pré	6º mês	0,17	0,13	-0,05	0,38
	Pré	12º mês	0,15	0,19	-0,07	0,37
	Pós	2º mês	0,10	0,34	-0,11	0,31
	Pós	4º mês	0,09	0,42	-0,13	0,30
	Pós	6º mês	0,13	0,23	-0,08	0,35
	Pós	12º mês	0,11	0,32	-0,11	0,34
	2º mês	4º mês	-0,01	0,90	-0,23	0,20
	2º mês	6º mês	0,03	0,79	-0,19	0,24
	2º mês	12º mês	0,01	0,92	-0,21	0,23
	4º mês	6º mês	0,04	0,70	-0,18	0,26
	4º mês	12º mês	0,02	0,83	-0,20	0,25
	6º mês	12º mês	-0,02	0,88	-0,24	0,21
Pré	Grupo 1	Grupo 2	-0,28	0,06	-0,57	0,01
Pós	Grupo 1	Grupo 2	-0,15	0,30	-0,45	0,14
2º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,06	0,68	-0,23	0,36
4º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,03	0,82	-0,27	0,34
6º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,18	0,25	-0,13	0,48
12º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,05	0,73	-0,26	0,36

Os resultados do questionário OSDI demonstraram piora do escore no Grupo 1 no 2º mês ($p < 0,01$), 4º mês ($p < 0,01$), 6º mês ($p < 0,01$) e 12º mês ($p < 0,01$) de seguimento pós-RIT em comparação à avaliação inicial pré-operatória, e no 2º mês ($p < 0,01$), 4º mês ($p < 0,01$) e 6º mês ($p < 0,01$) de seguimento pós-RIT em comparação à avaliação pós-operatória. Observou-se também menores valores de escore do OSDI no Grupo 1, tanto na avaliação pré-operatória quanto pós-operatória ($p < 0,01$) (Gráfico 5, Tabela 17, Tabela 18).

Gráfico 5 - Comparação entre as médias do escore para avaliação de doença da superfície ocular (questionário OSDI), por período de seguimento

Tabela 17 - Resultados do questionário OSDI

Grupo	Tempo	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Grupo 1	Pré	44	18,68	20,91	0	2,3	10,9	30	93,2
	Pós	44	21,03	21,5	0	4,5	12,5	35,25	77,3
	2º mês	44	28,23	26,65	0	6,55	21,3	44,65	93,7
	4º mês	40	30,32	28,23	0	8,3	21,65	44,6	97,9
	6º mês	38	29,22	26,7	0	8,3	18,7	50	100
	12º mês	38	25,9	25,55	0	9,1	19,55	45,8	84
Grupo 2	Pré	43	26,82	25,14	0	9,1	16,6	41,7	89,6
	Pós	43	30,37	26,42	0	10,4	20,8	45,5	85,4
	2º mês	43	28,56	25,75	0	10,4	20,8	45,9	83,3
	4º mês	40	26,46	24,55	0	8,8	19,35	33,05	89,6
	6º mês	38	27,95	26,28	0	8,3	20,05	45,5	100
	12º mês	35	29,36	26,29	0	8,3	17,9	53,6	87,5

Tabela 18 - Análise estatística dos valores do questionário OSDI (Modelo linear de efeitos mistos)

Comparação			Estimativa	Valor p	IC 95%	
Grupo 1	Pré	Pós	-2,35	0,38	-7,61	2,91
	Pré	2º mês	-9,55	<0,01	-14,81	-4,29
	Pré	4º mês	-10,57	<0,01	-15,99	-5,14
	Pré	6º mês	-10,67	<0,01	-16,14	-5,20
	Pré	12º mês	-7,52	<0,01	-13,03	-2,00
	Pós	2º mês	-7,20	<0,01	-12,46	-1,94
	Pós	4º mês	-8,22	<0,01	-13,64	-2,79
	Pós	6º mês	-8,32	<0,01	-13,79	-2,85
	Pós	12º mês	-5,17	0,07	-10,68	0,35
	2º mês	4º mês	-1,02	0,71	-6,44	4,41
	2º mês	6º mês	-1,12	0,69	-6,59	4,35
	2º mês	12º mês	2,03	0,47	-3,48	7,55
	4º mês	6º mês	-0,10	0,97	-5,66	5,46
	4º mês	12º mês	3,05	0,29	-2,55	8,65
	6º mês	12º mês	3,15	0,27	-2,48	8,78
Grupo 2	Pré	Pós	-3,55	0,19	-8,87	1,77
	Pré	2º mês	-1,74	0,52	-7,06	3,58
	Pré	4º mês	1,17	0,67	-4,28	6,61
	Pré	6º mês	-1,48	0,60	-7,02	4,06
	Pré	12º mês	-2,91	0,32	-8,59	2,78
	Pós	2º mês	1,81	0,50	-3,51	7,13
	Pós	4º mês	4,72	0,09	-0,73	10,16
	Pós	6º mês	2,07	0,46	-3,47	7,61
	Pós	12º mês	0,64	0,82	-5,04	6,33
	2º mês	4º mês	2,91	0,30	-2,54	8,35
	2º mês	6º mês	0,26	0,93	-5,28	5,80
	2º mês	12º mês	-1,17	0,69	-6,85	4,51
	4º mês	6º mês	-2,65	0,35	-8,25	2,96
	4º mês	12º mês	-4,07	0,16	-9,82	1,67
	6º mês	12º mês	-1,43	0,63	-7,23	4,38
Pré	Grupo 1	Grupo 2	-12,58	<0,01	-21,04	-4,13
Pós	Grupo 1	Grupo 2	-13,78	<0,01	-22,24	-5,33
2º mês	Grupo 1	Grupo 2	-4,77	0,27	-13,23	3,68
4º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,85	0,85	-9,45	7,75
6º mês	Grupo 1	Grupo 2	-3,40	0,44	-12,07	5,27
12º mês	Grupo 1	Grupo 2	-7,97	0,07	-16,74	0,80

A avaliação subjetiva pelo questionário NOSE demonstrou piora dos sintomas nasais no Grupo 1 no 2º mês ($p=0,02$) e 4º mês de seguimento pós-RIT ($p<0,01$) em relação aos valores pré-operatórios, assim como no 2º mês ($p=0,03$) e no 4º mês de seguimento pós-RIT ($p<0,01$) em relação aos valores pós-operatórios. Houve melhora do escore na comparação entre o 4º mês e o 12º mês de seguimento pós-RIT ($p=0,03$) (Gráfico 6, Tabela 19, Tabela 20). No Grupo 2, houve melhora dos sintomas quando comparados os valores pós-operatórios e do 2º mês ($p=0,03$) e 4º mês ($p=0,04$) de seguimento. A avaliação isolada de cada período de seguimento entre os grupos não demonstrou diferenças de resultados.

Gráfico 6 - Comparação entre as médias da avaliação subjetiva de sintomas nasais (NOSE²⁵), por período de seguimento

Tabela 19 - Resultados do questionário NOSE

Grupo	Tempo	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Grupo 1	Pré	44	21,59	25,56	0	0	12,5	32,5	100
	Pós	44	21,7	23,23	0	5	15	27,5	100
	2º mês	44	27,39	26	0	10	25	30	100
	4º mês	40	31	28,83	0	7,5	25	50	100
	6º mês	38	26,67	27,92	0	5	15	40	100
	12º mês	38	24,05	27,54	0	5	10	45	90
Grupo 2	Pré	43	26,86	31,03	0	0	15	45	100
	Pós	43	28,14	27,9	0	5	15	45	95
	2º mês	43	22,14	25,39	0	0	10	35	90
	4º mês	40	22,75	25,54	0	0	10	45	90
	6º mês	38	22,63	27,21	0	0	10	30	90
	12º mês	35	20,54	21,8	0	0	15	35	70

Tabela 20 - Análise estatística dos valores do questionário NOSE (Modelo linear de efeitos mistos)

Comparação		Estimativa	Valor p	IC 95%	
Grupo 1	Pré	Pós	0,00	0,84	-0,04 0,04
	Pré	2º mês	-0,05	0,02	-0,09 -0,01
	Pré	4º mês	-0,06	<0,01	-0,10 -0,02
	Pré	6º mês	-0,03	0,15	-0,07 0,01
	Pré	12º mês	-0,01	0,49	-0,06 0,03
	Pós	2º mês	-0,04	0,03	-0,08 0,00
	Pós	4º mês	-0,06	<0,01	-0,10 -0,02
	Pós	6º mês	-0,03	0,21	-0,07 0,02
	Pós	12º mês	-0,01	0,62	-0,05 0,03
	2º mês	4º mês	-0,02	0,46	-0,06 0,03
	2º mês	6º mês	0,02	0,43	-0,02 0,06
	2º mês	12º mês	0,03	0,13	-0,01 0,07
	4º mês	6º mês	0,03	0,13	-0,01 0,07
	4º mês	12º mês	0,05	0,03	0,01 0,09
	6º mês	12º mês	0,02	0,47	-0,03 0,06

continua

conclusão

Comparação			Estimativa	Valor p	IC 95%	
Grupo 2	Pré	Pós	-0,01	0,49	-0,05	0,03
	Pré	2º mês	0,03	0,14	-0,01	0,07
	Pré	4º mês	0,03	0,17	-0,01	0,07
	Pré	6º mês	0,03	0,20	-0,01	0,07
	Pré	12º mês	0,02	0,40	-0,02	0,06
	Pós	2º mês	0,05	0,03	0,00	0,09
	Pós	4º mês	0,04	0,04	0,00	0,08
	Pós	6º mês	0,04	0,05	0,00	0,08
	Pós	12º mês	0,03	0,14	-0,01	0,08
	2º mês	4º mês	0,00	0,93	-0,04	0,04
	2º mês	6º mês	0,00	0,89	-0,05	0,04
	2º mês	12º mês	-0,01	0,58	-0,06	0,03
	4º mês	6º mês	0,00	0,96	-0,04	0,04
	4º mês	12º mês	-0,01	0,64	-0,05	0,03
	6º mês	12º mês	-0,01	0,68	-0,05	0,03
Pré	Grupo 1	Grupo 2	-0,05	0,13	-0,11	0,02
Pós	Grupo 1	Grupo 2	-0,06	0,07	-0,12	0,00
2º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,03	0,38	-0,04	0,09
4º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,04	0,20	-0,02	0,11
6º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,01	0,79	-0,06	0,07
12º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,02	0,63	-0,08	0,05

A avaliação de xerostomia pelo questionário *Xerostomia Inventory* demonstrou piora dos sintomas no Grupo 1 em relação à avaliação pré-operatória no 2º mês ($p<0,01$), 4º mês ($p<0,01$), 6º mês ($p<0,01$) e 12º mês ($p=0,01$) de seguimento pós-RIT, assim como na comparação entre os sintomas pós-operatórios e no 2º mês ($p<0,01$), 4º mês ($p<0,01$), 6º mês ($p<0,01$) e 12º mês ($p=0,02$) de seguimento pós-RIT. Houve melhora dos sintomas no 12º mês em relação ao 4º mês de seguimento ($p=0,01$). O Grupo 2 não apresentou variação significativa dos sintomas nos diversos períodos de seguimento (Gráfico 7, Tabela 21, Tabela 22).

Tabela 22 - Análise estatística dos valores do questionário *Xerostomia Inventory* (Modelo linear de efeitos mistos)

Comparação			Estimativa	Valor p	IC 95%	
Grupo 1	Pré	Pós	-0,01	0,89	-0,09	0,07
	Pré	2º mês	-0,18	<0,01	-0,26	-0,10
	Pré	4º mês	-0,21	<0,01	-0,29	-0,13
	Pré	6º mês	-0,13	<0,01	-0,21	-0,05
	Pré	12º mês	-0,10	0,01	-0,19	-0,02
	Pós	2º mês	-0,17	<0,01	-0,25	-0,09
	Pós	4º mês	-0,21	<0,01	-0,29	-0,12
	Pós	6º mês	-0,12	<0,01	-0,21	-0,04
	Pós	12º mês	-0,10	0,02	-0,18	-0,02
	2º mês	4º mês	-0,03	0,44	-0,11	0,05
	2º mês	6º mês	0,05	0,24	-0,03	0,13
	2º mês	12º mês	0,08	0,08	-0,01	0,16
	4º mês	6º mês	0,08	0,06	0,00	0,16
	4º mês	12º mês	0,11	0,01	0,02	0,19
	6º mês	12º mês	0,03	0,55	-0,06	0,11
Grupo 2	Pré	Pós	0,04	0,35	-0,04	0,12
	Pré	2º mês	0,01	0,80	-0,07	0,09
	Pré	4º mês	-0,01	0,79	-0,09	0,07
	Pré	6º mês	0,00	0,91	-0,08	0,09
	Pré	12º mês	0,01	0,86	-0,08	0,09
	Pós	2º mês	-0,03	0,50	-0,11	0,05
	Pós	4º mês	-0,05	0,24	-0,13	0,03
	Pós	6º mês	-0,03	0,43	-0,12	0,05
	Pós	12º mês	-0,03	0,49	-0,12	0,06
	2º mês	4º mês	-0,02	0,60	-0,10	0,06
	2º mês	6º mês	-0,01	0,89	-0,09	0,08
	2º mês	12º mês	0,00	0,95	-0,09	0,08
	4º mês	6º mês	0,02	0,71	-0,07	0,10
	4º mês	12º mês	0,02	0,67	-0,07	0,11
	6º mês	12º mês	0,00	0,94	-0,08	0,09
Pré	Grupo 1	Grupo 2	-0,12	0,05	-0,25	0,00
Pós	Grupo 1	Grupo 2	-0,08	0,21	-0,20	0,05
2º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,07	0,29	-0,06	0,19
4º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,08	0,23	-0,05	0,20
6º mês	Grupo 1	Grupo 2	0,01	0,85	-0,12	0,14
12º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,01	0,87	-0,14	0,12

Houve diminuição objetiva da secreção salivar no Grupo 1, tanto pré-estimulação quanto pós-estimulação oral de rotação da língua no vestibulo da boca, na comparação entre as avaliações pré-operatórias com os seguimentos de 2º mês, 4º mês, 6º mês e 12º mês pós-RIT ($p<0,01$) e pós-operatórias com os seguimentos de 2º mês, 4º mês, 6º mês e 12º mês pós-RIT ($p<0,01$) (Gráfico 8, Tabela 23, Tabela 24, Tabela 25).

Também houve diferenças significativas da produção salivar entre os grupos no 4º mês ($p<0,01$) de seguimento, em relação à produção salivar pré-estimulação (Tabela 22), e no 2º mês ($p=0,02$), 4º mês ($p=0,02$) e 6º mês de seguimento ($p=0,01$), em relação à produção salivar pós-estimulação oral (Tabela 25).

Gráfico 8 - Comparação das médias de produção salivar pré-estimulação e pós-estimulação oral, em miligramas, por período de seguimento

Tabela 23 - Resultados da quantificação da produção salivar, em miligramas

Grupo	Tempo	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Grupo 1	Pré	Pré-estimulação	43	616,07	368,83	115	385	482	879	1516
		Pós-estimulação	43	1146,49	748,34	195	669	936	1493	3808
		Diferença	43	530,42	514,95	9	183	418	656	2500
	Pós	Pré-estimulação	43	561,88	317,54	153	345	521	634	1543
		Pós-estimulação	43	1178,35	668,33	299	675	1040	1591	3725
		Diferença	43	616,47	501,27	16	274	481	867	2199
	2º mês	Pré-estimulação	43	470,16	433,05	116	265	355	482	2299
		Pós-estimulação	43	927,28	726,81	245	452	676	1013	3435
		Diferença	43	457,12	516,43	22	179	312	613	2960
	4º mês	Pré-estimulação	40	418,03	236,55	130	275	339	500,5	1358
		Pós-estimulação	40	851,15	522,92	223	561,5	738	944,5	2867
		Diferença	40	433,13	416,89	55	215	346	463	2411
	6º mês	Pré-estimulação	38	424,13	180,78	137	305	398	512	976
		Pós-estimulação	38	847,31	519,89	159	484	691	998	2921
		Diferença	38	423,18	435,64	4	88	307	513	2159
	12º mês	Pré-estimulação	38	438,08	198,04	117	288	426,5	530	1156
		Pós-estimulação	38	879	430,32	202	532	783	1207	2089
		Diferença	38	440,92	371,31	8	151	362	580	1501
Grupo 2	Pré	Pré-estimulação	43	494,86	337,25	111	266	423	592	1880
		Pós-estimulação	43	1176,7	824,51	195	602	988	1436	4044
		Diferença	43	681,84	656,13	-2	191	505	913	3157
	Pós	Pré-estimulação	43	477,49	292,62	115	304	378	612	1547
		Pós-estimulação	43	1070,47	737,37	234	554	868	1334	3489
		Diferença	43	592,98	587,46	16	123	498	781	2586
	2º mês	Pré-estimulação	43	488,44	343,34	89	298	412	576	1789
		Pós-estimulação	43	1118,16	763,77	117	637	915	1546	3134
		Diferença	43	629,72	582,76	22	154	419	1047	2448
	4º mês	Pré-estimulação	40	507,3	321,57	167	303	412,5	579	1701
		Pós-estimulação	40	1019,33	699,85	202	522	802,5	1259	3298
		Diferença	40	512,03	532,32	4	135,5	316	728,5	2586
	6º mês	Pré-estimulação	38	439,76	224,45	139	265	361,5	546	913
		Pós-estimulação	38	987,79	631,47	239	478	882	1324	2941
		Diferença	38	548,03	520,35	11	165	341	823	2073
	12º mês	Pré-estimulação	35	440,97	223,83	81	299	396	654	987
		Pós-estimulação	35	1035,29	728,15	206	489	799	1429	3029
		Diferença	35	594,31	571,26	23	153	402	869	2174

Tabela 24 - Análise estatística da produção salivar pré-estimulação (Modelo linear de efeitos mistos)

Comparação			Estimativa	Valor p	IC 95%	
Grupo 1	Pré	Pós	0,05	0,37	-0,06	0,17
	Pré	2º mês	0,31	<0,01	0,19	0,43
	Pré	4º mês	0,36	<0,01	0,24	0,48
	Pré	6º mês	0,31	<0,01	0,19	0,43
	Pré	12º mês	0,30	<0,01	0,18	0,42
	Pós	2º mês	0,26	<0,01	0,14	0,38
	Pós	4º mês	0,30	<0,01	0,18	0,43
	Pós	6º mês	0,26	<0,01	0,13	0,38
	Pós	12º mês	0,24	<0,01	0,12	0,37
	2º mês	4º mês	0,05	0,44	-0,07	0,17
	2º mês	6º mês	0,00	0,99	-0,12	0,12
	2º mês	12º mês	-0,01	0,85	-0,14	0,11
	4º mês	6º mês	-0,05	0,44	-0,17	0,08
	4º mês	12º mês	-0,06	0,35	-0,19	0,07
	6º mês	12º mês	-0,01	0,87	-0,14	0,12
Grupo 2	Pré	Pós	0,01	0,90	-0,11	0,13
	Pré	2º mês	0,02	0,74	-0,10	0,14
	Pré	4º mês	-0,07	0,30	-0,19	0,06
	Pré	6º mês	0,03	0,65	-0,10	0,15
	Pré	12º mês	0,03	0,66	-0,10	0,16
	Pós	2º mês	0,01	0,83	-0,11	0,13
	Pós	4º mês	-0,07	0,24	-0,19	0,05
	Pós	6º mês	0,02	0,74	-0,10	0,15
	Pós	12º mês	0,02	0,75	-0,11	0,15
	2º mês	4º mês	-0,09	0,17	-0,21	0,04
	2º mês	6º mês	0,01	0,90	-0,12	0,13
	2º mês	12º mês	0,01	0,90	-0,12	0,14
	4º mês	6º mês	0,09	0,14	-0,03	0,22
	4º mês	12º mês	0,09	0,16	-0,04	0,22
	6º mês	12º mês	0,00	0,99	-0,13	0,13
Pré	Grupo 1	Grupo 2	0,17	0,07	-0,02	0,36
Pós	Grupo 1	Grupo 2	0,12	0,19	-0,06	0,31
2º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,12	0,21	-0,31	0,07
4º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,25	<0,01	-0,44	-0,06
6º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,11	0,26	-0,30	0,08
12º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,10	0,32	-0,29	0,10

Tabela 25 - Análise estatística da produção salivar pós-estimulação (Modelo linear de efeitos mistos)

Comparação			Estimativa	Valor p	IC 95%	
Grupo 1	Pré	Pós	-0,08	0,17	-0,20	0,04
	Pré	2º mês	0,23	<0,01	0,11	0,34
	Pré	4º mês	0,25	<0,01	0,13	0,37
	Pré	6º mês	0,27	<0,01	0,15	0,39
	Pré	12º mês	0,21	<0,01	0,09	0,33
	Pós	2º mês	0,31	<0,01	0,19	0,42
	Pós	4º mês	0,33	<0,01	0,21	0,45
	Pós	6º mês	0,35	<0,01	0,23	0,47
	Pós	12º mês	0,29	<0,01	0,17	0,41
	2º mês	4º mês	0,02	0,70	-0,10	0,14
	2º mês	6º mês	0,04	0,51	-0,08	0,16
	2º mês	12º mês	-0,01	0,81	-0,14	0,11
	4º mês	6º mês	0,02	0,78	-0,10	0,14
	4º mês	12º mês	-0,04	0,55	-0,16	0,09
	6º mês	12º mês	-0,06	0,38	-0,18	0,07
Grupo 2	Pré	Pós	0,08	0,19	-0,04	0,20
	Pré	2º mês	0,08	0,21	-0,04	0,19
	Pré	4º mês	0,09	0,14	-0,03	0,21
	Pré	6º mês	0,09	0,14	-0,03	0,21
	Pré	12º mês	0,08	0,19	-0,04	0,21
	Pós	2º mês	0,00	0,95	-0,12	0,11
	Pós	4º mês	0,01	0,86	-0,11	0,13
	Pós	6º mês	0,01	0,83	-0,11	0,14
	Pós	12º mês	0,00	0,95	-0,12	0,13
	2º mês	4º mês	0,01	0,81	-0,11	0,13
	2º mês	6º mês	0,02	0,78	-0,10	0,14
	2º mês	12º mês	0,01	0,91	-0,12	0,13
	4º mês	6º mês	0,00	0,97	-0,12	0,13
	4º mês	12º mês	-0,01	0,92	-0,13	0,12
	6º mês	12º mês	-0,01	0,88	-0,14	0,12
Pré	Grupo 1	Grupo 2	-0,08	0,44	-0,27	0,12
Pós	Grupo 1	Grupo 2	0,08	0,40	-0,11	0,28
2º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,23	0,02	-0,42	-0,03
4º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,24	0,02	-0,44	-0,04
6º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,25	0,01	-0,45	-0,05
12º mês	Grupo 1	Grupo 2	-0,21	0,05	-0,41	0,00

No Grupo 1, o valor da diferença da produção salivar pós-estimulação em relação à pré-estimulação foi menor em todas as avaliações de seguimento até o 12º mês, em comparação à avaliação pós-operatória desse grupo ($p<0,01$) (Gráfico 9, Tabela 26). No Grupo 2, o valor da diferença da produção salivar pós-estimulação em relação à pré-estimulação foi menor apenas no 4º mês de seguimento ($p=0,02$), em comparação à avaliação pré-operatória.

A diferença de produção salivar pós e pré-estimulação oral no Grupo 1 também foi menor em relação ao do Grupo 2 na avaliação pré-operatória ($p=0,03$), no 2º mês ($p=0,02$), 6º mês ($p=0,02$) e 12º mês ($p<0,01$) de seguimento (Gráfico 9, Tabela 26).

Gráfico 9 - Comparação das médias das diferenças de produção salivar (pós-estimulação – pré-estimulação), em miligramas, por período de avaliação

Tabela 26 - Análise estatística da diferença de produção salivar (pós-estimulação menos pré-estimulação) (Modelo linear de efeitos mistos)

Comparação			Estimativa	Valor p	IC 95%	
Grupo 1	Pré	Pós	-86,05	0,14	-200,15	28,06
	Pré	2º mês	73,30	0,21	-40,80	187,41
	Pré	4º mês	106,05	0,08	-10,80	222,89
	Pré	6º mês	114,67	0,06	-3,12	232,46
	Pré	12º mês	104,87	0,08	-13,87	223,60
	Pós	2º mês	159,35	<0,01	45,24	273,46
	Pós	4º mês	192,09	<0,01	75,24	308,94
	Pós	6º mês	200,71	<0,01	82,93	318,50
	Pós	12º mês	190,91	<0,01	72,18	309,65
	2º mês	4º mês	32,74	0,58	-84,11	149,59
	2º mês	6º mês	41,37	0,49	-76,42	159,15
	2º mês	12º mês	31,57	0,60	-87,17	150,30
	4º mês	6º mês	8,62	0,89	-110,62	127,86
	4º mês	12º mês	-1,18	0,98	-121,35	119,00
	6º mês	12º mês	-9,80	0,87	-130,55	110,95
Grupo 2	Pré	Pós	88,86	0,13	-25,25	202,97
	Pré	2º mês	52,12	0,37	-61,99	166,22
	Pré	4º mês	139,16	0,02	22,31	256,01
	Pré	6º mês	100,04	0,10	-18,73	218,81
	Pré	12º mês	38,86	0,53	-83,02	160,74
	Pós	2º mês	-36,74	0,53	-150,85	77,36
	Pós	4º mês	50,30	0,40	-66,55	167,15
	Pós	6º mês	11,18	0,85	-107,59	129,95
	Pós	12º mês	-50,00	0,42	-171,88	71,88
	2º mês	4º mês	87,04	0,14	-29,81	203,89
	2º mês	6º mês	47,92	0,43	-70,85	166,69
	2º mês	12º mês	-13,26	0,83	-135,13	108,62
	4º mês	6º mês	-39,12	0,52	-159,33	81,09
	4º mês	12º mês	-100,30	0,11	-223,58	22,98
	6º mês	12º mês	-61,18	0,33	-185,61	63,25
Pré	Grupo 1	Grupo 2	-196,49	0,03	-376,57	-16,41
Pós	Grupo 1	Grupo 2	-21,58	0,81	-201,67	158,50
2º mês	Grupo 1	Grupo 2	-217,68	0,02	-397,76	-37,59
4º mês	Grupo 1	Grupo 2	-163,38	0,08	-346,21	19,46
6º mês	Grupo 1	Grupo 2	-211,12	0,02	-395,47	-26,77
12º mês	Grupo 1	Grupo 2	-262,50	<0,01	-449,09	-75,91

5 DISCUSSÃO

A obstrução da via lacrimal excretora em pacientes submetidos à radioiodoterapia é complicação recentemente descrita^{18,19,36,37} desse tipo de tratamento oncológico. Entretanto, não se dispunha de estudo prospectivo para avaliação conjunta do impacto do iodo 131 na fisiologia lacrimal e salivar.

As semelhanças histológica e funcional entre as glândulas lacrimais e salivares, bem como a íntima relação entre a cavidade nasal e o sistema de drenagem lacrimal subsidiaram o desenho do presente estudo, buscando eventuais correlações topográficas de acometimento pela captação do radioisótopo e a associação com OVL.

Observa-se, na prática diária, que esses pacientes normalmente seriam encaminhados para avaliação oftalmológica apenas se apresentassem queixa, o que ocorre em fase de OVL já instalada após uso de altas dosagens de RIT³⁸. Com a avaliação precoce desses pacientes, buscamos detectar o processo de obstrução em curso, de maneira a estudar, posteriormente, intervenções que impeçam sua instalação definitiva.

A análise descritiva de ambos os grupos demonstrou perfil epidemiológico quanto à faixa etária e ao sexo que corrobora achados de demais estudos na literatura para o carcinoma diferenciado de tireoide, com predomínio de pacientes do sexo feminino (84,1% no Grupo 1 e 88,4% no Grupo 2), entre as 5ª e 6ª décadas de vida (média de 46,9 anos no Grupo 1 e 52,1 anos no Grupo 2)^{6,8}. A menor média de idade dos pacientes do Grupo 1 ($p=0,05$) pode ser decorrente da indicação de RIT para todos os pacientes menores de 45 anos e em Estágio II da doença²¹, que foram assim incluídos dentre os submetidos à administração de iodo-131. A presença de pacientes com estadiamento e estágio mais avançados da doença no Grupo 1 reflete as atuais recomendações de ablação com iodo-131 para o câncer

diferenciado de tireóide segundo a classificação TNM e a *American Thyroid Association*^{21,39}.

Quanto à semiologia das vias lacrimais, o TDF é um teste simples e não invasivo, que estuda o aspecto funcional do sistema de drenagem lacrimal²⁶, podendo alcançar sensibilidade de 100% e especificidade de 80% para a acurácia diagnóstica de ODNL, notadamente em crianças⁴⁰. Alguns estudos em adultos sugerem que o TDF seria válido, porém os sistemas de graduação, de aferição e os volumes de fluoresceína utilizados não são uniformes. Em nosso estudo, utilizamos a classificação de Zappia-Milder, considerando 1+ como retenção de fluoresceína no menisco lacrimal. Entretanto, outros estudos consideram esse valor como negativo para ODNL⁴¹, ou utilizam outras classificações, tal como “normal” e “identificado”²⁷. Nosso estudo não apontou diferenças significativas do TDF entre os grupos, com resultados positivos acima de 80% em todos os períodos de avaliação, o que demonstra que este teste isoladamente não refletiu a ocorrência de obstrução lacrimal, sendo necessária, assim, a realização de cateterização e irrigação das vias lacrimais para investigação de OVL⁴¹.

A frequência de obstrução de vias lacrimais de 4,55% (eventos/olhos) ou 6,8% (casos por pacientes) no Grupo 1 se assemelha aos achados de coortes retrospectivas pioneiras nessa linha de investigação^{18,19}. Entretanto, considerando-se o curto período de seguimento e o número de pacientes, aventa-se a hipótese de um maior número de casos de OVL do que o até agora encontrado. Espera-se que haja aumento dessa casuística ao longo do tempo, pois as manifestações lacrimais são descritas como ocorrendo em até 13 a 16 meses após a administração da RIT^{18; 19}. Outra diferença em nosso estudo é que reflete as alterações advindas de apenas uma sessão de RIT. A dose cumulativa de iodo (em 2 ou mais sessões) é considerada como um dos fatores importantes para a instalação de OVL^{18,19,38,42}.

O Grupo 2 não apresentou nenhum paciente com obstrução, fato que impossibilitou o cálculo do risco relativo (RR) para OVL.

Dentre os estudos populacionais realizados quanto à avaliação da prevalência de OVL, observa-se, em um longo estudo prospectivo norte-americano⁴³, que a obstrução idiopática sintomática apresenta incidência anual média de 30,5/100.000 (0,03%), e de 20,2/100.000 (0,02%) quando considerada apenas a obstrução do ducto nasolacrimal (ODNL). A maior parte dos pacientes acompanhados (73%) era mulher, com idade média de 59,5 $\pm$ 22 anos. Observou-se preponderância de todas as formas de dacriostenose e também de ODNL em pacientes acima dos 60 anos de idade.

No presente estudo, considerando-se apenas os pacientes sintomáticos, observou-se uma frequência OVL de 3,4% (3 eventos em 88 olhos) ou 4,5% (2 casos em 44 pacientes). Entretanto, é interessante notar que o paciente assintomático desta casuística já apresentava também estenose do DNL esquerdo à dacriocistografia (Figura 1).

Existem poucos estudos de frequência de OVL na população geral. Quanto à OVL relacionada à RIT, dois estudos retrospectivos norte-americanos sugerem incidência de 3%¹⁸ a 3,4%¹⁹ de ODNL, e de 4,6%¹⁹ de OVL, em pacientes mais jovens, com idade média de 48 anos (intervalo de 13 a 74 anos)¹⁸ e 57 anos (intervalo de 30 a 89 anos)¹⁹. Em estudo retrospectivo³⁸, encontramos 17 pacientes com quadro de ODNL pós-RIT dentre 74 pacientes submetidos à dacriocistorrinostomia no período de 3 anos, o que corresponderia à incidência média anual de 7,7% de ODNL pós-RIT nessa casuística. A idade média foi 49,7 anos (intervalo de 30 a 80 anos), sendo 59% dos casos (10 pacientes) com idade menor ou igual a 49 anos. Observou-se, também, predomínio do sexo feminino (82,3%).

No atual estudo, verificamos que 2 casos de obstrução (Pacientes 5 e 20) situaram-se na porção alta da via lacrimal, qual seja, dos pontos lacrimais até a transição entre o canalículo comum e o saco lacrimal. Um estudo anterior retrospectivo de nosso grupo³⁸ havia mostrado o acometimento majoritário da via lacrimal baixa (saco lacrimal e ducto nasolacrimal). A obstrução baixa cursa geralmente com dilatação do saco lacrimal e secreção, que são mais sintomáticos e mais perceptíveis pelo

paciente para a procura de cuidado especializado. Já na presente coorte, os casos de obstrução da porção alta da via lacrimal talvez não tivessem sido detectados rotineiramente, pois um paciente era assintomático e o outro apresentou somente epífora, sem secreção (quadro facilmente confundido com olho seco ou irritação ocular em geral). Esse aspecto pode sugerir o subdiagnóstico de obstruções altas da via lacrimal nos estudos anteriores^{18,19}.

Dessa forma, os achados deste estudo sugerem a RIT como causa secundária relevante para o aumento da incidência de OVL.

A presença do cotransportador sódio-iodo (NIS) em tecidos extratireoideanos, como as vias lacrimais^{44,45} e glândulas exócrinas^{45,46}, pode concorrer para a ocorrência de efeitos adversos relacionados à RIT. Dentre eles, a sialadenite é o mais frequente⁴⁷⁻⁴⁹, notadamente em glândulas parótidas e com quadro bilateral, pois apresentam maior proporção de tecido seroso e células ductais, que absorvem iodo em maior concentração do que o tecido mucoso das glândulas submandibulares^{49,50}. Assim, ocorre diminuição da produção salivar, documentada em diversos estudos, notadamente após altas dosagens de RIT^{12,49}.

Quanto à OVL, parece decorrer da ação do radiofármaco principalmente no ducto nasolacrimal, demonstrada em estudos de cintilografia de corpo inteiro^{36,51}. A captação de iodo 131 pela mucosa nasal pode ocorrer de forma rotineira à cintilografia⁵², mesmo em dosagens baixas como 5mCi⁵³, embora possa ser correlacionada a complicações decorrentes dessa forma de tratamento, como epistaxe e dor nasal, em pacientes submetidos a maiores dosagens de RIT (acima de 150mCi)^{53,54}.

Assim, quanto ao mecanismo fisiopatológico da OVL pós-RIT, aventamos a hipótese de que a expressão do NIS na membrana basolateral das vias lacrimais poderia ser potencializada pela suspensão do hormônio tireoideano antes da RIT e consequente aumento do hormônio tireoestimulante (TSH), da mesma forma que ocorre no tecido tireoideano e que constitui artifício para aumento da captação do iodo 131^{10,22}, o que

contribuiria para maior dano tecidual e consequente obstrução, por fibrose secundária, à geração de espécies reativas de oxigênio.

A síntese e translocação transmembrana do NIS são influenciadas por diversos hormônios, citocinas e drogas⁴⁵. Dessa maneira, é interessante notar que a Paciente 20 era portadora de epilepsia e utilizava carbamazepina há 30 anos, que é uma droga que já foi relacionada ao aumento da expressão do NIS *in vitro* na presença de ácido retinoico, em modelo animal de câncer de mama⁴⁵. A avaliação biomolecular da presença do NIS, bem como a investigação do padrão de sinalização celular e a influência de fármacos nesses pacientes poderiam esclarecer os mecanismos fisiopatológicos da OVL, constituindo novo campo de investigação científica em Dacriologia.

É possível que a suspensão do hormônio tireoideano antes da RIT (hipotireodismo induzido) no Grupo 1 tenha ocasionado maior captação de iodo-131 pela mucosa do ducto nasolacrimal e consequente aumento da incidência de OVL. Alguns autores consideram o uso de TSH humano recombinante (rhTSH) em lugar da suspensão do hormônio tireoideano⁵⁵⁻⁵⁷, técnica que evitaria o hipotireoidismo induzido e que apresentaria taxa similar de sucesso da RIT^{4,58}. De fato, um recente estudo retrospectivo⁵³ demonstrou aumento do risco de efeitos adversos nasais e oculares em pacientes submetidos à retirada do hormônio tireoideano, quando comparados com o protocolo de administração de rhTSH. As razões de chance (intervalo de confiança de 95%) para efeitos adversos nasais e oculares com o uso de rhTSH foram 0,22 (0,11-0,44) e 0,37 (0,18-0,76), respectivamente. Assim, sua utilização poderia também ser avaliada quanto à eventual redução da incidência de OVL relacionada à RIT em estudos futuros.

Embora a associação entre radioiodoterapia e xerostomia seja bem estabelecida, não se pode traçar o mesmo paralelo em relação à xeroftalmia. Em concordância com estudos prévios^{12,16}, não se evidenciou, até o momento, diferenças significantes entre os testes objetivos preconizados para avaliação de doença da superfície ocular realizados comparativamente

em ambos os grupos. Entretanto, a piora do escore pelo questionário OSDI até o 12º mês de seguimento no Grupo 1 demonstra maior frequência de sintomas relacionados à doença de superfície ocular nos pacientes submetidos à RIT, embora não acompanhados de modificações significativas nos testes de BUT e Rosa Bengala^{30,59,60}.

O aumento de valores de BUT observados em olhos esquerdos no 2º mês e 12º mês de seguimento do Grupo 2 podem ter ocorrido em virtude da maior sensibilidade (72%) e menor especificidade (62%) do teste⁶¹, com maior taxa de falso-positivos e menor valor preditivo positivo (25%)⁵⁹. O BUT é, historicamente, um teste com variações técnicas de aplicação e que carece de consistência quanto aos valores de corte para normalidade⁵⁹, embora seja amplamente utilizado, tendo-se em vista sua facilidade de realização e baixo custo.

Os valores médios de BUT mantiveram-se entre 4,34 e 5,51 segundos, que podem ser considerados anormais⁵⁹. Entretanto, um estudo prévio⁶² que avaliou 200 pacientes sugere o valor médio de 7,1 segundos (intervalo de 4,7 a 11,3) para indivíduos normais e 2,2 segundos (intervalo de 0,9 a 5,2) para pacientes com olho seco, após a instilação de 5 microlitros de fluoresceína a 2%. Em nosso estudo, utilizamos maior volume e menor concentração de fluoresceína, o que dificulta a comparação com outros resultados de BUT descritos na literatura, porém sem prejuízo à validade interna durante o seguimento dos pacientes.

Os resultados do teste de Schirmer I não apresentaram diferenças significativas no Grupo 1, sugerindo não haver diminuição da produção aquosa do filme lacrimal, o que torna menos provável a hipótese de concomitância entre instalação da OVL e xeroftalmia³⁸, fato que resultaria em balanceamento entre diminuição da produção e diminuição da drenagem lacrimais, contribuindo para o diagnóstico tardio de obstruções. Embora estudos prévios sugiram disfunção de glândulas lacrimais após-RIT^{17; 63}, a avaliação pode ter sido comprometida por inclusão preponderante de mulheres pós-menopausa, avaliação transversal dos pacientes e ausência de avaliação prévia ao tratamento radioiodoterápico.

O aumento da produção lacrimal pelo teste de Schirmer no seguimento pós-operatório do Grupo 2 corrobora diversos estudos que documentaram alta variabilidade, baixa reprodutibilidade e pobre correlação entre os resultados deste teste e outros sinais e sintomas de doença de superfície ocular^{30,64,65}. Entretanto, não se pode descartar a hipótese de ocorrência de casos de estenose do ducto nasolacrimal em pacientes do Grupo 1, fato que causaria obstrução parcial da drenagem lacrimal e resultados normais de Schirmer I.

Ademais, a avaliação imuno-histoquímica de tecidos normais do sistema lacrimal corrobora a presença do NIS na membrana basolateral do epitélio do saco lacrimal e ducto nasolacrimal, porém com ausência do cotransportador nas glândulas lacrimais acessórias e principal⁴⁴, achado que poderia contribuir para menor captação do iodo-131 por essas estruturas e lesão menos exuberante.

Por outro lado, a avaliação da xerostomia demonstrou piora dos sintomas e diminuição objetiva da produção salivar até o 12º mês pós-RIT. A menor diferença de secreção salivar pré e pós-estimulação observada no Grupo 1 demonstra o comprometimento da produção salivar, com diminuição de secreção a despeito do estímulo aplicado.

É interessante notar a similaridade do montante de produção salivar dos grupos nos diversos momentos de avaliação pré-estimulação, o que demonstra a importância do seguimento desses pacientes para a detecção da xerostomia, bem como alerta para a dificuldade diagnóstica desta condição em estudos transversais e sem estímulo à secreção salivar.

Em média, o fluxo salivar sem estimulação é 0,3 mL/min^{66,67}, correspondendo a 300 mg/min. O fluxo sob estimulação, que pode contribuir para 80% a 90% da produção salivar diária média, pode chegar até a 7,0 mL/min^{66,67} (ou 7g/min). Apesar desses parâmetros, há grande variação individual na produção salivar considerada normal, fato que dificulta a caracterização objetiva da disfunção salivar, salvo pelo registro individual prévio de sua secreção⁶⁶, como o que buscamos realizar pela avaliação longitudinal dos pacientes.

A piora dos sintomas nasais pelo questionário NOSE no seguimento dos pacientes até o 4º mês, a piora do escore *EPOS 2012* no 6º mês de seguimento e a maior palidez de mucosa nasal encontrada no Grupo 1 no 2º mês, 4º mês e 12º mês de seguimento pós-RIT denotam ação do iodo-131 na cavidade nasal. O acúmulo nasal de iodo-131 parece constituir achado normal em pacientes submetidos à RIT⁵², sendo descritos dor e epistaxe após dosagens terapêuticas elevadas (200-400 mCi), como observamos em uma paciente neste estudo. Entretanto, não há descrição dos achados endoscópicos em pacientes submetidos à RIT. Eventualmente, essa retenção de iodo-131 poderia concorrer para dano tecidual da mucosa nasal, resultando no aspecto endoscópico encontrado sugestivo de atrofia, embora o mecanismo de captação não seja totalmente conhecido.

Embora a frequência de sintomas oculares e nasais permaneça incerta, um estudo recente⁵³ alerta para uma possível subnotificação desses efeitos associados à RIT, tanto por desconhecimento do médico como pela não manifestação dos pacientes, que não relacionam esses acontecimentos à RIT.

A principal limitação deste estudo é o número reduzido de pacientes. Além disso, embora todos os pacientes tenham sido submetidos à sondagem e irrigação de vias lacrimais para diagnóstico de OVL, este exame pode não ter diagnosticado casos iniciais de obstruções parciais. O uso do colírio de fluoresceína a 0,25% para o teste de BUT foi mantido em todas as avaliações e, embora em concentração pouco usual na prática clínica, permitiu a comparação adequada e padronizada dos resultados. Por fim, os resultados dos questionários OSDI e NOSE podem ter sofrido influências externas (sazonais ou ambientais), condições que buscamos minimizar por sua aplicação longitudinal nos pacientes de cada grupo.

Observamos, portanto, que a frequência de OVL foi de 4,55% (4 eventos em 88 olhos) ou 6,8% (3 casos em 44 pacientes). Entretanto, não foi possível estabelecer uma relação da OVL com eventuais fatores preditores, em virtude do número reduzido de casos de obstrução lacrimal neste estudo. Embora tenham sido observadas piora subjetiva da xerostomia, da

xeroftalmia, dos sintomas nasais, e significativa diminuição da produção salivar e alteração da mucosa nasal nos pacientes do Grupo 1, não se pôde relacionar esses fatos a alterações objetivas da superfície ocular.

Todavia, esses achados demonstram a importância de alertar profissionais de saúde e pacientes quanto à possibilidade de ocorrência de OVL, visando ao diagnóstico e tratamento precoces, e evitando a instalação de complicações como dacriocistite e abscesso orbitário^{68; 69}, além do prejuízo à qualidade de vida⁷⁰ que a epífora pode causar. Embora ainda não se conheça nenhum método comprovadamente eficaz para evitar os efeitos adversos da RIT no sistema lacrimal, o uso de antioxidantes, como vitamina E⁷¹, licopeno⁷² e montelucaste⁷³, ou de bloqueadores do NIS, como o perclorato⁷⁴, seriam potenciais opções terapêuticas.

Estudos prospectivos como este, com maior casuística e tempo de seguimento, são importantes para determinar medidas de associação, como o risco relativo (RR) para OVL em pacientes expostos à RIT, assim como pesquisas experimentais, de maneira a melhor compreender os mecanismos fisiopatológicos da lesão das vias lacrimais pelo iodo 131 e maneiras de evitá-la, sem comprometer a eficácia do tratamento oncológico.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

A frequência de OVL no presente estudo foi de 4,55% (4 eventos em 88 olhos) ou 6,8% (3 casos em 44 pacientes).

Não foi possível estabelecer uma relação da OVL com eventuais fatores preditores, em virtude do número reduzido de casos de obstrução lacrimal neste estudo.

Embora tenha sido observada piora subjetiva de sintomas relacionados à doença de superfície ocular no Grupo 1, não se pode relacionar esse fato a alterações da superfície ocular.

Apesar da significativa piora dos sintomas de xerostomia e da diminuição objetiva da produção salivar no Grupo 1, não houve correlação com alterações da superfície ocular.

De maneira semelhante, o significativo aumento da palidez de mucosa nasal observada à endoscopia e o aumento dos sintomas nasais no Grupo 1 não foram correlacionadas a alterações da superfície ocular.

7 ANEXOS

7.1 Anexo A - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMUSP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DIRETORIA CLÍNICA
COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA - CAPPesq

CADASTRO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Registro (uso reservado à Secretaria da CAPPesq)	
Nº do Protocolo:	Tipo: Humanos
Instituto: ICHC	
Registro on-line nº: 7578	Data de Entrada: 15/04/2011

Este projeto envolve:

Pacientes HC	Sim
Médicos ou Funcionários HC (como sujeitos de pesquisa)	Não
Documentos HC(Prontuários e Outros)	Sim
Materiais estocados no HC	Não
Peças anatômicas de cadáveres	Não

1. Título do Protocolo de Pesquisa

OBSTRUÇÃO DE VIAS LACRIMAIS EM PACIENTES SUBMETIDOS A RADIOIODOTERAPIA.

2. Palavras-chaves que caracterizam o assunto da Pesquisa

Radioiodoterapia; Obstrução de Vias Lacrimais

3. Resumo do Protocolo de Pesquisa:

O uso da radioiodoterapia (Na^{131}I) para o tratamento de carcinomas diferenciados de tireóide é um procedimento adotado para ablação de tecido tireóideo remanescente após a tireoidectomia e de metástases captadoras de iodo. Embora complicações sérias após o tratamento sejam raras, existem reações adversas bem documentadas secundárias ao acometimento de glândulas salivares, como xerostomia, dor em glândulas parótidas e disfagia, mesmo após administração de baixas doses do radiofármaco. Entretanto, as complicações oculares deste tipo de tratamento são pouco relatadas na literatura. A disfunção de glândula lacrimal é descrita em estudos recentes, notadamente após alta dose cumulativa do fármaco. Da mesma forma, epífora e obstrução do ducto nasolacrimal já foram relatados como complicações associadas ao uso da radioiodoterapia, embora não se disponha de estudos que avaliem sua real incidência através da avaliação sistemática dos pacientes. Observa-se na prática diária que esses pacientes normalmente seriam encaminhados para avaliação oftalmológica apenas se apresentassem queixa, o que ocorre em fase de OVL já instalada após uso de altas doses de radioiodoterapia. Com a avaliação precoce desses pacientes, buscamos detectar o processo de obstrução em curso, de maneira a estudar intervenções que impeçam sua instalação definitiva. Este estudo tem como objetivos determinar a incidência de obstrução de vias lacrimais (OVL) em pacientes submetidos a radioiodoterapia, a eventual existência de fatores preditores de OVL e a relação entre obstrução de vias lacrimais e dose utilizada de radiofármaco. Para tanto, serão incluídos pacientes oriundos da Disciplina de Cabeça e Pescoço e da Disciplina de Radioterapia do Hospital das Clínicas, divididos em 2 grupos constituídos por 50 pacientes (100 olhos) com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireóide submetidos a radioiodoterapia e 50 pacientes (100 olhos) com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireóide não submetidos a radioiodoterapia, sem predileção por sexo ou raça, com idade igual ou maior a 18 anos. Serão realizados os testes de Milder, Schirmer, Rosa Bengala e Tempo de Ruptura Lacrimal (BUT), bem como sondagem e irrigação de vias lacrimais, expressão de saco lacrimal e endoscopia nasal. Não haverá prejuízo para o paciente quanto à realização dos exames, pois são métodos semiológicos rotineiramente utilizados na avaliação de vias lacrimais.

4. Pesquisador Responsável: PROFa.DRA. SUZANA MATAYOSHI

<http://lattes.cnpq.br/0342252929729774> Graduação: MEDICINA Vínculo: FMUSP

5. Pesquisador Executante: FABRÍCIO LOPES DA FONSECA

<http://lattes.cnpq.br/9055207245474341>

6. Possui co-autores? Sim

Nome dos co-autores: DRA. PATRICIA LUNARDELLI e DRA. MARIA FERNANDA GARCIA KAGAWA

7. Onde a Pesquisa será realizada? Departamento: Oftalmologia e Otorrinolaringologia - Disciplina: Oftalmologia - LIM: LIM/33 - Lab de Oftalmologia

8. Existe entidade externa envolvida? Não

9. Possui participação Estrangeira Não

10. O projeto é multicêntrico Não

11. Outros serviços/ divisões do HCFMUSP envolvidos na pesquisa Sim:

Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Radiologia

12. Finalidade acadêmica da pesquisa e classificação Doutorado

13. Investigação Prospectiva

14. Materiais e métodos: Entrevistas e questionários; Prontuários de pacientes Isótopos Radioativo, Dispositivo Gerador de Radiação Ionizantes

15. Gênero, classificação da Pesquisa Clínica/Cirúrgica

16. Áreas temáticas previstas na Res. 196/96 Nenhuma das alternativas

17. Patrocínio Não há patrocínio

18. Valor do financiamento ----- 0,00

19. Cronograma de execução da pesquisa Prazo: 36 meses

20. Assinaturas

COMISSÃO ÉTICA CIENTÍFICA
Divisão de Clínica Oftalmológica HCFMUSP

Assinatura e carimbo do Pesquisador

Aprovado em 30/06/2011

Assinatura e carimbo da Chefia
com data de aprovação
pelo Conselho do Departamento

Aprovado em 30/06/2011

8.2 Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **OBSTRUÇÃO DE VIAS LACRIMAIS EM PACIENTES SUBMETIDOS A RADIOIODOTERAPIA**

PESQUISADOR : Profa. Dra. **Suzana Matayoshi**.

CARGO/FUNÇÃO: **Professora Associada**. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **57480**

UNIDADE DO HCFMUSP: **DEPTO. DE OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : **36 meses**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – **Desenho do estudo e objetivo(s)**: Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa clínica; envolvendo pacientes apresentando o diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireóide (câncer de tireóide). Leia cuidadosamente este termo de consentimento livre e esclarecido e faça todas as perguntas que quiser antes de decidir se quer participar do estudo. Sua decisão de consentir em participar deste estudo é voluntária e você pode sair do estudo a qualquer momento. Se decidir não participar ou sair do estudo, você não perderá os benefícios a que teria direito de outra forma. Você será informado sobre toda informação nova que possa surgir durante a pesquisa que possa alterar sua disposição em participar deste estudo. Seu médico pode descontinuar sua participação deste estudo, independentemente de seu consentimento, se ele/ela considerar que esta é a melhor conduta no seu caso em particular.

Você tem uma doença chamada carcinoma de tireóide (câncer de tireóide). Trata-se de uma doença cujo tratamento pode envolver o uso de radioiodoterapia, que é um tipo de tratamento em que é utilizada uma medicação com efeito radioativo. Embora complicações sérias após o tratamento sejam raras, existem efeitos colaterais bem conhecidos por acometimento de glândulas salivares, como boca seca, dor em glândulas salivares (parótidas) e dificuldade de engolir. A diminuição da produção da lágrima, lacrimejamento e entupimento do canal da lágrima são outros efeitos secundários a esse tipo de tratamento, mas ainda pouco estudados. A sua participação neste estudo poderá contribuir para a melhor compreensão desses efeitos e para o aperfeiçoamento do seu tratamento.

2 – **Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros**: Neste estudo iremos avaliar a produção da lágrima e a sua drenagem, através de alguns testes que serão explicados a seguir (Milder, Schirmer, Rosa Bengal, Tempo de Ruptura Lacrimal (BUT) sondagem e irrigação do canal da lágrima, expressão do saco lacrimal e endoscopia nasal). Esses testes são realizados em nosso serviço para a avaliação do canal da lágrima. Esses

procedimentos não causam reações oculares danosas nem alteram a evolução/tratamento dos pacientes. Também será avaliada a produção de saliva em cada consulta. Os seus sintomas também serão avaliados por questionários.

3 – **Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:** O teste de Milder será realizado com a aplicação de 01 gota de um colírio de corante chamado fluoresceína a 0,25% em cada olho. Será considerado positivo caso se observe o corante no olho após 5 minutos da aplicação. O teste de Schirmer será realizado com tiras esterilizadas de papel filtro. A tira será dobrada em local adequado, e colocada entre a pálpebra inferior e o olho. Após 5 minutos, a tira será retirada e sua área úmida será medida. O teste de Rosa Bengala será realizado com a aplicação de 01 gota de colírio de Rosa Bengala a 1% em cada olho. Será considerado positivo caso se observe tingimento do olho pelo colírio. O teste de Tempo de Ruptura Lacrimal (BUT) será realizado com a aplicação de 01 gota de um colírio de corante chamado fluoresceína a 0,25% em cada olho. Será solicitado ao paciente que permaneça sem piscar e será avaliado o tempo necessário para formação de áreas escuras no filme lacrimal, correspondendo a áreas secas. Será considerado positivo caso esse tempo seja menor do que 10 segundos. A sondagem do canal da lágrima será realizada com sondas especiais chamadas Bowman nº zero ou 00, após anestesia com 01 gota de colírio anestésico chamado cloridrato de proximetacaína a 0,5% em cada olho, com dilatação da parte inicial do canal da lágrima caso seja necessário. A irrigação de vias lacrimais será realizada com cânula especial e 1 ml de soro fisiológico. Será considerada positiva caso não haja retorno do líquido injetado e o paciente informe presença de líquido na garganta. A expressão do saco lacrimal será realizada apertando-se com os dedos o local entre o olho e o nariz onde está localizado o saco lacrimal. Será considerado positiva caso se observe saída de secreção pelo canal lacrimal. A endoscopia nasal será realizada através da colocação de um aparelho com câmera dentro do nariz (endoscópio nasal rígido), após anestesia local. A avaliação da produção de saliva será feita pela coleta com gaze, introduzida na boca, antes e após a estimulação da produção salivar pela

movimentação da língua. Os sintomas dos olhos, do nariz e da boca serão avaliados por 3 questionários diferentes, que serão respondidos em cada consulta.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e

3: Não existe riscos esperados neste estudo. Todos os exames a serem realizados já fazem parte da prática médica oftalmológica internacional. Alguns exames envolvem o toque de instrumentos nas pálpebras ou no nariz do paciente e, apesar do olho ser previamente anestesiado, um leve desconforto pode ser esperado.

5 – Benefícios para o participante: Não há benefício direto ao paciente ou compensação em dinheiro para aqueles que participam desse estudo. Os resultados do estudo poderão ajudar na melhor compreensão e tratamento da doença dos pacientes estudados.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: não se aplica.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Profa. Dra. **SUZANA MATAYOSHI** que pode ser encontrado no endereço **Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 6º Andar – Disciplina de Oftalmologia** Telefone 3069 7870 Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO-HCFMUSP**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **OBSTRUÇÃO DE VIAS LACRIMAIS EM PACIENTES SUBMETIDOS A RADIOIODOTERAPIA.**

Eu discuti com a Profa. Dra. **SUZANA MATAYOSHI** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

8.3 Anexo C - Ocular Surface Disease Index (OSDI) em Português

OSDI Etiqueta

Data: / /201

Responda as perguntas abaixo e marque com um X a resposta que o senhor/senhora acha a mais correta.

Nos últimos 7 (sete) dias, você teve algumas dessas sensações:

		O tempo todo (4)	A maior parte do tempo (3)	A metade do tempo (2)	Em alguns momentos (1)	Em nenhum momento (0)
1	Olhos sensíveis à luz?					
2	Sensação de areia nos olhos?					
3	Dor ou irritação nos olhos?					
4	Visão embaçada?					
5	Olhos pesados ou cansados?					

Nos últimos 7 (sete) dias, por causa dos problemas nos seus olhos, o senhor/senhora teve dificuldades para realizar as seguintes tarefas - *mesmo quando o senhor estava usando óculos* :

		O tempo todo (4)	A maior parte do tempo (3)	A metade do tempo (2)	Em alguns momentos (1)	Em nenhum momento (0)	Não realizei esta atividade.
6	Ler?						
7	Dirigir ou ver nome do ônibus à noite?						
8	Trabalhar com o computador ou usar caixa eletrônico?						
9	Assistir à TV?						

Nos últimos 7 (sete) dias, seus olhos incomodaram o senhor/senhora em alguma destas situações:

		O tempo todo (4)	A maior parte do tempo (3)	A metade do tempo (2)	Em alguns momentos (1)	Em nenhum momento (0)	Não estive em lugar assim na semana que passou
10	Lugares com vento?						
11	Lugares muito secos ou com pó?						
12	Lugares com ar-condicionado?						

8.4 Anexo D – Instrumento para avaliação dos sintomas da obstrução nasal - NOSE

Grupo de Rinologia do Hospital das Clínicas da USP
 Nome: _____ Sexo: _____ Idade: _____
 RGHC: _____ Telefone: (____) _____ - _____

Instrumento para Avaliação dos Sintomas da Obstrução Nasal NOSE

→ Ao paciente: Pedimos que nos ajude a compreender melhor o impacto da obstrução nasal em sua qualidade de vida.
Por favor, dê suas respostas a esta pesquisa. Obrigado!

Durante o último mês qual foi a intensidade em que as situações abaixo foram um problema para você?

Faça um círculo na resposta mais correta

	Não é um problema	Problema muito pequeno	Problema moderado	Problema razoavelmente grave	Problema grave
1. Congestão nasal ou sensação de nariz cheio	0	1	2	3	4
2. Bloqueio ou obstrução nasal	0	1	2	3	4
3. Dificuldade para respirar pelo nariz	0	1	2	3	4
4. Dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Incapaz de respirar o suficiente pelo nariz durante exercício ou esforço	0	1	2	3	4

8.5 Anexo E - Ficha específica desenvolvida para o estudo

OBSTRUÇÃO DE VIAS LACRIMAIS EM PACIENTES SUBMETIDOS A RADIOIODOTERAPIA

ANEXO 1

DATA: / /201

NOME (ETIQUETA):

DATA DE NASCIMENTO: / /19

IDADE: ANOS

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- () Doença auto-imune:_____
- () Uso de medicações (anti-histamínicos, psicotrópicos):_____
- () Uso de anti-neoplásicos (5-fluoruracil, docetaxel):_____
- () Terapia hormonal:_____
- () Uso de lentes de contato
- () Doença de Graves
- () Trauma ocular ou orbitário prévio

ANTECEDENTES PESSOAIS:

MÊS DE SEGUIMENTO:

() PRÉ OPERATÓRIO () PÓS OPERATÓRIO

() 2 meses () 4 meses () 6 meses () 12 meses **PÓS RADIOIODO / PÓS-
OPERATÓRIO**

ALTERAÇÕES AO EXAME OFTALMOLÓGICO:

EPÍFORA: () SIM – OD () / OE () / AO () () NÃO

SECREÇÃO: () SIM – OD () / OE () / AO () () NÃO

EXPRESSÃO SACO LACRIMAL: () POSITIVA (OD, OE, AO) () NEGATIVA

MILDER: () POSITIVO (OD, OE, AO) ____ cruces OD ____ cruces OE () NEGATIVO

TEMPO DE RUPTURA DO FILME (BUT) **OD**: () POSITIVO - ____ seg () NEGATIVO

TEMPO DE RUPTURA DO FILME (BUT) **OE**: () POSITIVO - ____ seg () NEGATIVO

SCHIRMER: () POSITIVO (OD, OE, AO) () NEGATIVO

OD: ____ mm

OD: ____ mm

OE: ____ mm

OE: ____ mm

ROSA BENGALA: () POSITIVO (OD, OE, AO) – OD: /5+ OE: /5+

() NEGATIVO

PANEL	Grade	Criteria
A	0	Equal to or less than panel A
B	I	Equal to or less than panel B, greater than A
C	II	Equal to or less than panel C, greater than B
D	III	Equal to or less than panel D, greater than C
E	IV	Equal to or less than panel E, greater than D
>E	V	Greater than panel E

(Bron Evans Smith 2003)

SONDAGEM VL **OD**: ☐ HARD STOP SUPERIOR
 ☐ SOFT STOP SUPERIOR
 ☐ HARD STOP INFERIOR
 ☐ SOFT STOP INFERIOR

SONDAGEM VL **OE**: ☐ HARD STOP SUPERIOR
 ☐ SOFT STOP SUPERIOR
 ☐ HARD STOP INFERIOR
 ☐ SOFT STOP INFERIOR

IRRIGAÇÃO **OD**: ☐ POSITIVA
 ☐ NEGATIVA
 ☐ REFLUXO PONTO SUPERIOR
 ☐ REFLUXO PONTO INFERIOR

IRRIGAÇÃO **OE**: ☐ POSITIVA
 ☐ NEGATIVA
 ☐ REFLUXO PONTO SUPERIOR
 ☐ REFLUXO PONTO INFERIOR

ENDOSCOPIA NASAL (DIREITA, ESQUERDA, BILATERAL):

☐ NORMAL
☐ PALIDEZ MUCOSA
☐ SINÉQUIAS
☐ OUTROS:

Pontuação da aparência endoscópica

Data: / /201

Etiqueta

Característica	Pontuação
Pólipo, esquerdo (0,1,2,3)	
Pólipo, direito (0,1,2,3)	
Edema, esquerdo (0,1,2)	
Edema, direito (0,1,2)	
Descarga, esquerda (0,1,2)	
Descarga, direita (0,1,2)	
Total de pontos	

Pólipos:

0=ausência de pólipos

1=pólipos somente no meato médio

2=pólipos além do meato médio, mas não bloqueando o nariz completamente

3=pólipos obstruindo o nariz completamente

Edema:

0=ausente

1=leve

2=grave

Descarga

0=ausência de descarga

1=descarga fina, clara

2=descarga grossa, purulenta

8.6 Anexo F - Questionário *Xerostomia Inventory* em Português

Protocolo de pesquisa: OBSTRUÇÃO DE VIAS LACRIMAIS EM PACIENTES

SUBMETIDOS A RADIOIODOTERAPIA

DATA: / / 201

ANEXO 2

QUESTINÁRIO SOBRE XEROSTOMIA

Eu bebo pequenos goles de líquido para engolir o alimento	Nunca (1)	Raramente (2)	Às vezes (3)	Frequentemente (4)	Muito frequentemente (5)
Minha boca fica seca enquanto como uma refeição					
Eu acordo à noite para beber água					
Sinto minha boca seca					
Eu tenho dificuldade para comer alimentos secos					
Eu chupo balas ou pastilhas para aliviar a sensação de boca seca					
Eu tenho dificuldade para engolir alguns alimentos					
Sinto a pele do meu rosto seca					
Sinto meus olhos secos					
Sinto meus lábios secos					
Sinto o interior do meu nariz seco					

MÊS DE SEGUIMENTO:

NOME (ETIQUETA):

Pré-radioiodo		Dose iodo:
2 meses		
4 meses		
6 meses		
12 meses		

8.7 Anexo G – Distribuição por idade

Pacientes do Grupo 1 - Idade

(N)	(Anos)
1	53
2	58
3	30
4	42
5	63
6	45
7	21
8	50
9	54
10	45
11	60
12	55
13	37
14	21
15	37
16	38
17	35
18	45
19	58
20	56
21	39
22	34
23	62
24	37
25	51
26	54
27	82
28	24
29	49
30	56
31	65
32	29
33	59
34	60
35	25
36	52

continua

conclusão	
(N)	(Anos)
37	49
38	35
39	66
40	33
41	31
42	55
43	60
44	56

Pacientes do Grupo 2 – Idade

(N)	(Anos)
1	52
2	26
3	42
4	63
5	72
6	61
7	24
8	69
9	46
10	66
11	56
12	46
13	33
14	78
15	57
16	32
17	40
18	73
19	33
20	56
21	66
22	60
23	69
24	18
25	60

continua

conclusão	
(N)	(Anos)
26	55
27	51
28	82
29	72
30	39
31	30
32	44
33	54
34	63
35	51
36	60
37	46
38	43
39	59
40	26
41	55
42	54
43	59

8.8 Anexo H - Dosagem de RIT (em mCi)

Pacientes do Grupo 1 – Dosagem de RIT (em mCi)

(N)	(Dosagem em mCi)
1	209,9
2	208,6
3	208,4
4	266,7
5	206,1
6	206,2
7	206
8	153
9	101,2
10	208,7
11	105,5
12	207
13	207,1
14	207,1
15	158
16	211,6
17	209,6
18	102,6
19	207,2
20	209,5
21	209
22	206
23	164
24	207,4
25	211,6
25	161
27	103
28	204
29	208,7
30	250
31	207
32	211,9
33	211,6
34	200

continua

conclusão

(N)	(Dosagem em mCi)
35	208,7
36	107,7
37	207
38	189
39	189
40	207,1
41	209
42	204
43	200
44	154

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

- 1 Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid-carcinoma - a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Sep;75(3):714-20.
- 2 Bakheet SM, Hammami MM, Hemidan A, Powe JE, Bajaafar F. Radioiodine secretion in tears. *J Nucl Med.* 1998 Aug;39(8):1452-4.
- 3 Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2012 Aug 28;15(2):120-3
- 4 Lebastchi AH, Callender GG. Thyroid cancer. *Curr Probl Cancer.* 2014 Mar-Apr;38(2):48-74.
- 5 Brito Ados S, Coeli CM, Barbosa F dos S, Caetano R, Santos M de O, Vaisman M. Estimates of thyroid cancer incidence in Brazil: an approach using polynomial models. *Cad Saude Publica.* 2011 Jul;27(7):1441-4.
- 6 Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Apr;86(4):1447-63.
- 7 Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro APAV, Vaisman M. Incidência e mortalidade por câncer de tireoide no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005 Aug. 49(4)503-9.
- 8 Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006 May 10;295(18):2164-7.
- 9 Lira RB, Carvalho GB, Gonçalves Filho J, Kowalski LP. Evolution in the profile of thyroid cancer cases treated in an oncology reference service: what changed in the last 20 years. *Rev Col Bras Cir.* 2014 Sep-Oct;41(5):320-4.
- 10 Micali S, Bulotta S, Puppini C, Territo A, Navarra M, Bianchi G, et al. Sodium iodide symporter (NIS) in extrathyroidal malignancies: focus on breast and urological cancer. *BMC Cancer.* 2014 Apr 30;14:303.

- 11 Yoon JK, Park BN, Paik JY, Jung KH, Ko BH, Lee KH. Effects of theophylline on radioiodide uptake in MCF-7 breast cancer and NIS gene-transduced SNU-C5 colon cancer cells. *Cancer Biother Radiopharm.* 2009;24(2):201-8.
- 12 Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1998 Sep;39(9):1551-4.
- 13 Lin WY, Shen YY, Wang SJ. Short-term hazards of low-dose radioiodine ablation therapy in postsurgical thyroid cancer patients. *Clin Nucl Med.* 1996 Oct;21(10):780-2.
- 14 Bohuslavizki KH, Brenner W, Lassmann S, Tinnemeyer S, Tönshoff G, Sippel C, et al. Quantitative salivary gland scintigraphy in the diagnosis of parenchymal damage after treatment with radioiodine. *Nucl Med Commun.* 1996 Aug;17(8):681-6.
- 15 Markitziu A, Lustmann J, Uzieli B, Krausz Y, Chisin R. Salivary and lacrimal gland involvement in a patient who had undergone a thyroidectomy and was treated with radioiodine for thyroid-cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993 Mar;75(3):318-22.
- 16 Solans R, Bosch JA, Galofré P, Porta F, Roselló J, Selva-O'Callagan A, et al. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. *J Nucl Med.* 2001 May;42(5):738-43.
- 17 Fard-Esfahani A, Mirshekarpour H, Fallahi B, Eftekhari M, Saghari M, Beiki D, et al. The effect of high-dose radioiodine treatment on lacrimal gland function in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2007 Sep;32(9):696-9.
- 18 Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV, Foster JA, Burns JA. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Dec;87(12):5817-20.
- 19 Burns JA, Morgenstern KE, Cahill KV, Foster JA, Jhiang SM, Kloos RT. Nasolacrimal obstruction secondary to I-131 therapy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2004 Mar;20(2):126-9.
- 20 Edge SB. American Joint Committee On Cancer.; American Cancer Society. *AJCC cancer staging handbook from the AJCC cancer staging manual.* 7th. New York: Springer, 2010. xix, 718 p

- 21 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167-21.
- 22 Goldman JM, Line BR, Aamodt RL, Robbins J. Influence of triiodothyronine withdrawal time on ¹³¹I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980 Apr;50(4):734-9.
- 23 Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol*. 2000 May;118(5):615-21.
- 24 Santo RM, Ribeiro-Ferreira F, Alves MR, Epstein J, Novaes P. Enhancing the cross-cultural adaptation and validation process: linguistic and psychometric testing of the Brazilian-Portuguese version of a self-report measure for dry eye. *J Clin Epidemiol*. 2015 Apr;68(4):370-8.
- 25 Bezerra TFP, Padua FG, Pilan RR, Stewart MG, Voegels RL. Cross-cultural adaptation and validation of a Quality of Life questionnaire: The Nasal Obstruction Symptom Evaluation questionnaire. *Rhinology*. 2011 Jun;49(2):227-31.
- 26 Zappia RJ, Milder B. Lacrimal drainage function. 2. The fluorescein dye disappearance test. *Am J Ophthalmol*. 1972 Jul;74(1):160-2.
- 27 Kim C, Lee MJ, Khwarg, SI. Voluntary blinking and use of 0.25% dye on fluorescein dye disappearance test. *Can J Ophthalmol*. 2013 Apr;48(2):99-103.
- 28 Lim KJ, Lee JH. Measurement of the tear meniscus height using 0.25% fluorescein sodium. *Korean J Ophthalmol*. 1991 Jun;5(1):34-6.
- 29 Lemp MA, Foulks GN, Jester JV, Sutphin J, Murube J, et al. The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007 Apr;5(2):75-92.
- 30 Bron AJ, Abelson MB, Ousler G, Pearce E, Tomlinson A, Yokoi N, et al. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007 Apr;5(2):108-52.
- 31 Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003 Oct;22(7):640-50.

- 32 Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012 Mar;50(1):1-12.
- 33 Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Feb;130(2):157-63.
- 34 da Mata AD, da Silva Marques DN, Freitas FM, de Almeida Rato Amaral JP, Trindade RT, Barcelos FA, et al. Translation, validation, and construct reliability of a Portuguese version of the Xerostomia Inventory. *Oral Dis*. 2012 Apr;18(3):293-8.
- 35 Schall R. Estimation in generalized linear-models with random effects. *Biometrika*. 1991;78(4):719-27.
- 36 Brockmann H, Wilhelm K, Joe A, Palmedo H, Biersack HJ. Nasolacrimal drainage obstruction after radioiodine therapy: case report and a review of the literature. *Clin Nucl Med*. 2005 Aug;30(8):543-5.
- 37 Sun GEC, Hatipoglu B. Epiphora after radioactive iodine ablation for thyroid cancer. *Thyroid*. 2013 Feb;23(2):243-5.
- 38 da Fonseca FL, Lunardelli P, Matayoshi S. Lacrimal drainage system obstruction associated to radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *Arq Bras Oftalmol*. 2012 Mar-Apr;75(2):97-100.
- 39 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006 Feb;16(2):109-42.
- 40 Macewen CJ, Young JDH. The fluorescein disappearance test (FDT) - an evaluation of its use in infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1991 Nov-Dec;28(6):302-5.
- 41 Kashkouli MB, Mirzajani H, Jamshidian-Tehrani M, Pakdel F, Nojomi M, Aghaei GH. Reliability of fluorescein dye disappearance test in assessment of adults with nasolacrimal duct obstruction. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2013 May-Jun;29(3):167-9.
- 42 Shepler TR, Sherman SI, Faustina MM, Busaidy NL, Ahmadi MA, Esmaeli B. Nasolacrimal duct obstruction associated with radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2003 Nov;19(6):479-81.

- 43 Woog JJ. The incidence of symptomatic acquired lacrimal outflow obstruction among residents of Olmsted County, Minnesota, 1976-2000 (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007 Dec; 105: 649-66.
- 44 Morgenstern KE, Vadysirisack DD, Zhang Z, Cahill KV, Foster JA, Burns JA, et al. Expression of sodium iodide symporter in the lacrimal drainage system: Implication for the mechanism underlying nasolacrimal duct obstruction in I-131-treated patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2005 Sep;21(5):337-44.
- 45 Kogai T, Brent GA. The sodium iodide symporter (NIS): Regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2012 Sep;135(3):355-70.
- 46 Spitzweg C, Joba W, Schriever K, Goellner JR, Morris JC, Heufelder AE. Analysis of human sodium iodide symporter immunoreactivity in human exocrine glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):4178-84.
- 47 Laupa MS, Toth BB, Keene HJ, Sellin RV. Effect of radioactive iodine therapy on salivary flow-rates and oral streptococcus-mutans prevalence in patients with thyroid-cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993 Mar;75(3):312-7.
- 48 Malpani BL, Samuel AM, Ray S. Quantification of salivary gland function in thyroid cancer patients treated with radioiodine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Jun 1;35(3):535-40.
- 49 Albrecht HH, Creutzig H. Salivary-gland scintigraphy after radio-iodine therapy - functional scintigraphy of salivary-gland after high dose radio-iodine therapy. *Rofo.* 1976 Dec;125(6):546-51.
- 50 Maheshwari YK, Hill CS Jr, Haynie TP 3rd, Hickey RC, Samaan NA. I-131 therapy in differentiated thyroid-carcinoma - MD-Anderson - Hospital Experience. *Cancer.* 1981 Feb 15;47(4):664-71.
- 51 Ali MJ, Vyakaranam AR, Rao JE, Prasad G, Reddy PV. Iodine-131 therapy and lacrimal drainage system toxicity: nasal localization studies using whole body nuclear scintigraphy and SPECT-CT. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2015 2015 Dec 14.
- 52 Norby EH, Neutze J, Van Nostrand D, Burman KD, Warren RW. Nasal radioiodine activity - a prospective-study of frequency, intensity, and pattern. *J Nucl Med.* 1990 Jan;31(1):52-4.

- 53 Jonklaas J. Nasal symptoms after radioiodine therapy: a rarely described side effect with similar frequency to lacrimal dysfunction. *Thyroid*. 2014 Dec;24(12):1806-14.
- 54 Mccready VR. An unusually high nasal uptake of radioactive iodine during treatment for carcinoma of the thyroid. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1966 Mar;96(3):593-5.
- 55 Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):926-32.
- 56 Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A, et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) ¹³¹-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep;92(9):3542-6.
- 57 Chianelli M, Todino V, Graziano FM, Panunzi C, Pace D, Guglielmi R, et al. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. *Eur J Endocrinol*. 2009 Mar;160(3):431-6.
- 58 Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Mar;12(1):49-64.
- 59 Herrero-Vanrell R, Peral A. [International Dry Eye Workshop (DEWS). Update of the disease]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 Dec;82(12):733-4.
- 60 McMonnies CW, Ho A. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc*. 1987 Jul;58(7):588-91.
- 61 Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in sjogrens-syndrome - results of a prospective concerted action supported by the European-Community. *Arthritis Rheum*. 1993 Mar;36(3):340-7.
- 62 Abelson MB, Ousler GW 3rd, Nally LA, Welch D, Krenzer K. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol*. 2002;506(Pt B):1121-5.

- 63 Zettinig G, Hanselmayer G, Fueger BJ, Hofmann A, Pirich C, Nepp J, et al. Long-term impairment of the lacrimal glands after radioiodine therapy: a cross-sectional study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Nov;29(11):1428-32.
- 64 Cho P, Yap M. Schirmer test. I. A review. *Optom Vis Sci*. 1993 Feb;70(2):152-6.
- 65 Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*. 2004 Apr;23(3):272-85.
- 66 Humphrey SP, Williamson RTA. Review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001 Feb;85(2):162-9.
- 67 Edgar WM. Saliva and dental-health - clinical implications of saliva - report of a consensus meeting. *Br Dent J*. 1990 Aug 11-25;169(3-4):96-8.
- 68 Ataullah S, Sloan B. Acute dacryocystitis presenting as an orbital abscess. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2002 Feb;30(1):44-6.
- 69 Kikkawa DO, Heinz GW, Martin RT, Nunery WN, Eiseman AS. Orbital cellulitis and abscess secondary to dacryocystitis. *Arch Ophthalmol*. 2002 Aug;120(8):1096-9.
- 70 Shin JH, Kim YD, Woo KI; Korean Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery (KSOPRS). Impact of epiphora on vision-related quality of life. *BMC Ophthalmol*. 2015 Jan 21;15:6.
- 71 Acar U, Atilgan HI, Acar DE, Yalniz-Akkaya Z, Yumusak N, Korkmaz M, et al. The effect of short-term vitamin E against radioiodine-induced early lacrimal gland damage. *Ann Nucl Med*. 2013 Dec;27(10):886-91.
- 72 Acar DE, Acar U, Yumusak N, Korkmaz M, Acar M, Atilgan HI, et al. Reducing the histopathological changes of radioiodine to the lacrimal glands by a popular anti-oxidant: lycopene. *Curr Eye Res*. 2014 Jul;39(7):659-65.
- 73 Koca G, Yalniz-Akkaya Z, Gültekin SS, Yumusak N, Demirel K, Korkmaz M, et al. Radioprotective effect of montelukast sodium in rat lacrimal glands after radioiodine treatment. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013 Sep-Oct;32(5):294-300.
- 74 Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na⁺/I⁻ symporter - Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem*. 1997 Oct 24;272(43):27230-8.