



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



Raquel Ferreira de Menezes

**Associação entre variáveis clínicas, sociodemográficas e desenvolvimento de eventos adversos no tratamento radioterápico para o câncer de colo de útero**

Rio de Janeiro

2023

Raquel Ferreira de Menezes

**Associação entre variáveis clínicas, sociodemográficas e desenvolvimento de eventos adversos no tratamento radioterápico para o câncer de colo de útero**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Cleber Nascimento do Carmo.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Cláudia Bessa Pereira Chaves.

Rio de Janeiro

2023

Título do trabalho em inglês: Association between clinical, sociodemographic variables, and the development of adverse events in radiotherapeutic treatment for cervical cancer.

M543a Menezes, Raquel Ferreira de.  
Associação entre variáveis clínicas, sociodemográficas e desenvolvimento de eventos adversos no tratamento radioterápico para o câncer de colo de útero / Raquel Ferreira de Menezes. -- 2020.  
122 f. : il.color.

Orientador: Cleber Nascimento do Carmo.  
Coorientadora: Cláudia Bessa Pareira Chaves.  
Tese (Doutorado em Epidemiologia em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2020.  
Bibliografia: f. 110-122.

1. Neoplasias do Colo do Útero. 2. Radioterapia. 3. Toxicidade. 4. Fatores de Risco. 5. Eventos Adversos. I. Título.

CDD 616.994

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348  
Biblioteca de Saúde Pública

Raquel Ferreira de Menezes

**Associação entre variáveis clínicas, sociodemográficas e desenvolvimento de eventos adversos no tratamento radioterápico para o câncer de colo de útero**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia.

Aprovada em: 20 de setembro de 2023.

Banca Examinadora

Prof.<sup>a</sup> Dra. Daniele Bittencourt Ferreira  
Centro Universitário Augusto Motta

Prof.<sup>a</sup> Dra. Fernanda de Albuquerque Melo Nogueira  
Instituto Nacional de Câncer

Prof.<sup>a</sup> Dra. Raquel de Vasconcelos Carvalhaes de Oliveira  
Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof.<sup>a</sup> Dra. Sabrina da Silva Santos  
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Cleber Nascimento do Carmo (Orientador)  
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2023

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus,

A toda minha família pelo constante apoio e paciência ao longo desses anos. Minha mãe, em especial, foi uma fonte incansável de auxílio, sempre presente de formas inimagináveis, e me concedendo o mais puro e profundo amor. Sem ela, eu não teria conseguido superar os desafios. A meu pai e a meu irmão Marcelo, que sempre acreditaram em mim, independentemente das circunstâncias.

À minha filha Giovana, desde seus primeiros anos de vida, compreendendo os momentos em que minha presença foi limitada e, ainda assim, demonstrando um amor imenso. Além disso, reconheço com gratidão sua significativa contribuição como uma das principais fontes de incentivo e apoio em minha jornada.

Não posso deixar de mencionar meus orientadores, Cleber Nascimento do Carmo e Cláudia Bessa Pereira Chaves, que me acompanharam com paciência e ensinamentos valiosos durante esse período desafiador e atípico.

Agradeço imensamente aos colegas da minha turma na pós-graduação. A solidariedade, suporte, aprendizado e amizade que compartilhamos foram fundamentais para o meu crescimento e continuidade nessa jornada.

Aos companheiros de trabalho do Hospital do Câncer II, quero expressar meu reconhecimento pelo incentivo e apoio que me proporcionaram ao longo desses anos de pós-graduação.

Aos meus grandes amigos, que compreenderam os momentos de estresse, as ausências e que permaneceram ao meu lado com incentivo e cumplicidade, inclusive nos momentos de desânimo, me fazendo crer o quanto eu era capaz.

Por fim, agradeço a todos que, de diferentes maneiras, me ofereceram palavras de carinho, estímulo e confiança durante todo esse processo. Sua presença tornou essa jornada mais significativa do que eu poderia expressar em palavras.

## RESUMO

A radioterapia (RT) é um dos principais tratamentos para o câncer de colo de útero (CCU), no entanto existem eventos adversos que podem impactar a vida da mulher. Por meio de dois estudos, independentes, esta tese descreveu as características sociodemográficas e clínicas das mulheres com CCU no Rio de Janeiro no período de 2014 a 2018, e analisou a relação entre determinadas variáveis e o desenvolvimento de eventos adversos decorrentes da RT em mulheres com CCU diagnosticadas em 2016, assim como a sobrevida livre dessas complicações. O estudo I é seccional e descritivo a partir de dados do Integrador dos Registros Hospitalares de Câncer (RHC). Análises descritivas e análise de correspondências múltiplas foram empregadas para traçar um perfil multivariado destas mulheres. O estudo II compreendeu uma coorte com 267 mulheres. O seguimento se deu via prontuário físico durante 6 anos após o tratamento inicial. Somado à análise descritiva, foi realizada análise da sobrevida livre de eventos adversos estimada pelo método de Kaplan-Meier e ajustada via modelos de Cox. Estudo I - abrangeu 5.366 mulheres destacando maior ocorrência de diagnósticos entre 18 e 59 anos, cor de pele parda e ensino fundamental incompleto. A análise revelou dois perfis: idosas, pele branca/preta, sem parceiro, estádios avançados; e não idosas, pele parda, com parceiro, estádios iniciais e tipos histológicos diversos (inércia total 63,8%). Estudo II - Constatou de 267 mulheres no qual 78,9% apresentaram evento adverso, sendo 62,9% eventos agudos e 46,6% eventos tardios. Radiodermite foi o evento agudo mais frequente (32,6%), enquanto retite actínica se destacou como o evento tardio mais comum (23,2%). Faixa etária (HR 2,08 p=0,018) apresentou risco para desenvolvimento de diarreia. Comorbidades (HR 9,03 p=<0,001) apresentaram risco para desenvolvimento de disúria. Realização de braquiterapia apresentou risco para mais de um evento adverso tardio e estadiamento avançado apresentou risco para o desenvolvimento de fístula vesico-vaginal (HR 2,76 p= <0,001) e retite (HR 1,39 p=0,023). Apesar de passível de prevenção, o CCU ainda se enquadra como problema de saúde pública e seu tratamento com radioterapia, mesmo que curativo, causa impacto na vida da mulher devido aos seus eventos adversos. Isso faculta importância de evidenciar o assunto e criarmos estratégias de seguimento desde a implementação da terapêutica até ausência da doença, de forma que a mulher se sinta amparada ao longo de sua jornada de tratamento e recuperação. Além disso, novas táticas de rastreamento são necessárias visando identificação precoce, de modo que o tratamento cause o menor evento adverso possível.

Palavras-chave: neoplasia do colo de útero; radioterapia; eventos adversos; toxicidade.

## ABSTRACT

The radiotherapy (RT) is one of the main treatments for cervical cancer (CCU); however, there are adverse events that can impact a woman's life. Through two independent studies, this thesis described the sociodemographic and clinical characteristics of women with CCU in Rio de Janeiro from 2014 to 2018. It also analyzed the relationship between certain variables and the development of adverse events resulting from RT in women diagnosed with CCU in 2016, as well as the overall survival free from these complications. Study I is cross-sectional and descriptive, based on data from the Integrator of Cancer Hospital Records (RHC). Descriptive analyses and multiple correspondence analysis were used to create a multivariate profile of these women. Study II involved a cohort of 267 women. Follow-up was conducted via physical medical records for 6 years after the initial treatment. In addition to descriptive analysis, survival analysis of adverse events was performed using the Kaplan-Meier method and adjusted via Cox models. Study I covered 5,366 women, highlighting a higher incidence of diagnoses between 18 and 59 years old, brown skin color, and incomplete elementary education. The analysis revealed two profiles: elderly, white/black skin, without a partner, advanced stages; and non-elderly, brown skin, with a partner, early stages, and various histological types (total inertia 63.8%). Study II included 267 women, of whom 78.9% experienced adverse events, with 62.9% being acute events and 46.6% late events. Radiodermatitis was the most frequent acute event (32.6%), while actinic proctitis stood out as the most common late event (23.2%). Age group (HR 2.08  $p=0.018$ ) presented a risk for the development of diarrhea. Comorbidities (HR 9.03  $p<0.001$ ) posed a risk for the development of dysuria. Brachytherapy posed a risk for more than one late adverse event, and advanced staging posed a risk for the development of vesicovaginal fistula (HR 2.76  $p<0.001$ ) and proctitis (HR 1.39  $p=0.023$ ). Despite being preventable, CCU still qualifies as a public health problem, and its radiotherapy treatment, even if curative, has an impact on a woman's life due to its adverse events. This underscores the importance of highlighting the subject and creating follow-up strategies from the implementation of therapy to the absence of the disease, so that the woman feels supported throughout her treatment and recovery journey. Moreover, new screening tactics are necessary for early identification, ensuring that treatment causes the least possible adverse events.

Keywords: cervical neoplasia; radiation therapy; adverse events; toxicity.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Estimativa mundial para os 10 tipos de câncer mais incidentes em mulheres, padronizada por idade no ano de 2020.....	15
Quadro 1 -	Taxa estimada de casos de CCU por 100 mil mulheres segundo região geográfica do Brasil.....	17
Quadro 2 -	Sistema de classificação do estadiamento para o câncer de colo de útero.....	23
Quadro 3 -	Classificação de toxicidade aguda por radiação conforme a <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> .....	34
Quadro 4 -	Classificação de toxicidade tardia por radiação conforme a <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> .....	37
Figura 2 -	Análise de correspondência múltipla utilizando as variáveis grupo etário, cor da pele, estado conjugal, estadiamento e tipo histológico.....	56
Quadro 5 -	Tempo, em dias, do evento adverso agudo observado nas mulheres diagnosticadas com CCU em 2016, tratadas com radioterapia.....	80
Figura 3 -	Análise de sobrevida para o desenvolvimento de eventos adversos agudos após o início do tratamento radioterápico.....	80
Figura 4 -	Análise de sobrevida para o desenvolvimento de eventos adversos tardios após o início do tratamento radioterápico.....	81
Quadro 6 -	Primeiro e último tempo observado para o desenvolvimento de evento adverso tardio em mulheres diagnosticadas com CCU em 2016, tratadas com radioterapia.....	86



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características sociodemográficas das mulheres diagnosticadas com CCU de 2014 a 2018 no Rio de Janeiro.....	54
Tabela 2 -	Características relacionadas ao tratamento do CCU de mulheres a partir de 18 anos de 2014 a 2018 no Rio de Janeiro.....	55
Tabela 3 -	Características sociodemográficas das mulheres diagnosticadas com CCU em 2016, submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro.....	59
Tabela 4 -	Características clínicas e relacionadas ao tratamento em mulheres diagnosticadas com CCU em 2016, submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro.....	60
Tabela 5 -	Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos, agudos e tardios, em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro .....	63
Tabela 6 -	Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos agudos em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro.....	66
Tabela 7 -	Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos tardios em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro.....	72
Tabela 8 -	Análise de sobrevida livre de diarreia, disúria e dor pélvica estratificadas para faixa etária, ICC, estadiamento, aparelho de teleterapia, realização de teleterapia no INCA e realização de BQT.....	82
Tabela 9 -	Análise de sobrevida livre de radiodermite, sangramento e hematúria estratificados para faixa etária, ICC, estadiamento, aparelho de teleterapia, realização de teleterapia no INCA e realização de BQT.....	83
Tabela 10 -	Análise de Cox entre variáveis independentes e eventos adversos agudos que apresentaram significância estatística.....	84

Tabela 11 -	Análise de sobrevida livre de cistite actínica, dispareunia, dor pélvica tardia e estenose vaginal estratificadas para faixa etária, estadiamento, aparelho, teleterapia no INCA, BQT e primeiro tratamento.....	87
Tabela 12 -	Análise de sobrevida livre de FVV, FRV e retite actínica estratificado para faixa etária, estadiamento, aparelho, teleterapia no inca, BQT e primeiro tratamento.....	88
Tabela 13 -	Análise de Cox entre variáveis independentes e eventos adversos tardios que apresentaram significância estatística.....	91

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2DRT	Radioterapia Convencional Bidimensional
3D	Tridimensional
3DRT	Radioterapia Conformada Tridimensional
AGC	Células Glandulares Atípicas
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
ASC	Células escamosas atípicas
ASC-H	Células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão de alto grau
ASC-US	Células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BQT	Braquiterapia
CAF	Cirurgia de alta frequência
CCU	Câncer de colo de útero
DATA-SUS	Departamento de informática do sistema único de saúde
DES	Dietilestilbestrol
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EBRT	Radioterapia de feixe externo
EBV	Vírus Epstein-Barr
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EZT	Exérese da zona de transformação do colo de útero
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FVV	Fístula Vesico-Vaginal
FRV	Fístula Reto-Vaginal
Gy	<i>Gray</i> (Unidade de dose absorvida)
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBV	Vírus da hepatite B
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papiloma Vírus humano
H-SIL	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
HTLV1	Vírus linfotrópico de células T humano do tipo 1

IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICC	Índice de Comorbidade de Charlson
IGRT	Radiocirurgia guiada por imagem
IMC	Índice de Massa Corporal
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IORT	Radioterapia intraoperatória
L-SIL	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
LEEP	Procedimento de excisão eletrocirúrgica por alça
Mev	Mega elétron Volt
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NIC 1	Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau 1
NIC 2	Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau 2
NIC 3	Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau 3
OMS	Organização Mundial de Saúde
PD1	Proteína de morte celular programada 1
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PET-TC	Tomografia Computadorizada por Emissão de Prótons
QT	Quimioterapia
RNA	Ácido Ribonucleico
RHC	Registros Hospitalares de Câncer
RM	Ressonância Magnética
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
RX	Radiografia
RT	Radioterapia
SRS	Radiocirurgia estereotáxica
SBRT	Radiocirurgia estereotáxica do corpo
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TBS	Sistema Bethesda
WHO	<i>World Health Organization</i>
Y	Raios gama

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
2.1	EPIDEMIOLOGIA DO CANCER DE COLO DE ÚTERO.....	15
<b>2.1.1</b>	<b>Epidemiologia do câncer de colo de útero no mundo</b> .....	15
<b>2.1.2</b>	<b>Epidemiologia do câncer de colo de útero no Brasil</b> .....	17
2.2	CARCINOGENESE E CÂNCER DE COLO DE ÚTERO.....	18
2.3	PREVENÇÃO E FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO.....	19
2.4	RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO.....	20
2.5	ESTADIAMENTO.....	22
2.6	TRATAMENTO.....	23
<b>2.6.1</b>	<b>Cirurgia</b> .....	24
<b>2.6.2</b>	<b>Quimioterapia e Radioterapia concomitantes</b> .....	26
<b>2.6.3</b>	<b>Radioterapia</b> .....	27
2.6.3.1	Teleterapia.....	28
2.6.3.2	Braquiterapia.....	31
2.7	EVENTOS ADVERSOS.....	32
2.8	CÂNCER DE COLO DE ÚTERO E SAÚDE PÚBLICA.....	40
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	43
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	45
4.1	OBJETIVO GERAL.....	45
4.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	45
<b>5</b>	<b>MÉTODO</b> .....	46
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	53
6.1	ESTUDO I.....	53
6.2	ESTUDO II.....	56
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	92
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	108
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	110

## 1 INTRODUÇÃO

Mundialmente, o câncer de colo de útero (CCU) encontra-se em quarto lugar em incidência e mortalidade na população feminina, estimando-se para o ano de 2040 cerca de 777 mil novos casos e 459 mil óbitos (Bray *et al.*, 2018; Ferlay *et al.*, 2019). Em 2020, a taxa mundial de incidência, estratificada por idade, foi de 13,3 por cada 100 mil mulheres (Ferlay *et al.*, 2020). A doença afeta principalmente mulheres em países que apresentam baixo e médio índices de desenvolvimento humano, onde ocorrem quase 70% da frequência global (Stuart; Wild, 2014; Wild, *et al.*, 2020).

No Brasil, o CCU representou 2,9% dos casos novos e 3,3% da mortalidade dentre todos os tipos de câncer, em mulheres em 2018, permanecendo entre os dez mais incidentes (WHO, 2020). A estimativa para o triênio 2023-2025 é de cerca de 17.010 novos casos dessa doença a cada ano, mantendo-se entre os dez mais incidentes com exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, o que representa a terceira posição (INCA, 2022a). Em 2020, o número de casos incidentes no Brasil foi de 17.743 mil novos casos, e a estimativa para o ano de 2040 é de 24.538 casos novos (IARC, 2020).

Segundo a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (2020), entre os fatores de risco com evidência suficiente para a doença estão a infecção por alguns tipos do Papiloma Vírus Humano (HPV), tabagismo, uso de contraceptivos estrogênio-progesterona, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tipo 1 e exposição ao dietilestilbestrol (DES) no útero.

O estadiamento da doença está diretamente ligado à escolha do plano de tratamento a ser implementado, sendo ele cirurgia, quimioterapia (QT) e/ou radioterapia (RT) (teleterapia e braquiterapia), sendo que estas duas últimas podem ser realizadas de forma isolada ou combinada (OPAS, 2016).

A radioterapia pode ser utilizada como terapia primária, adjuvante ou paliativa, sendo indicada em diversos estádios da doença (WHO, 2014; Giraud *et al.*, 2022). Consiste na aplicação de doses de radiação ionizante direcionadas às células tumorais com a finalidade de destruí-las ou diminuir sua proliferação (INCA, 2020). Como todo tratamento terapêutico, possui risco de causar eventos adversos, isto é, complicações não esperadas que ocorrem após a prestação de cuidado ao paciente e que não são relacionadas à doença de base (Gallotti, 2004). Mesmo que findado o tratamento para o câncer, ainda existe o risco de surgirem efeitos a longo prazo ou tardios (American Cancer Society, 2019). Na radioterapia, podemos dividi-los em agudos, quando ocorrem até 90 dias após o término do tratamento; e tardios,

quando surgem após 90 dias de sua finalização, podendo aparecer até anos após a realização da radioterapia (NCI, 2005; INCA, 2008). O monitoramento dos sinais e sintomas a longo prazo é a única forma pela qual podem-se identificar os eventos adversos tardios (Barillot *et al.*, 2022a).

Geralmente seus eventos acometem os órgãos adjacentes ou que estão na direção do que sofre a radiação, e no caso do CCU os mais afetados são intestino delgado, reto, ureter, uretra, bexiga, ovário, vagina e útero (INCA, 2008; NCI, 2018). Alguns exemplos de eventos adversos agudos compreendem diarreia, sangramento retal, disúria, cólicas, hematúria, desconforto retal, noctúria, poliúria, eritema seco ou úmido, descamação do períneo ou na região interglútea, vaginite e ulceração superficial da vagina. Entre os eventos tardios estão proctite, cistite, estenose vaginal, dispareunia, incontinência anal, fístula vesicovaginal, fístula retovaginal, neuropatia lombossacra e fratura do colo de fêmur (OPAS, 2016; IARC, 2017). Sendo assim, o tratamento para o CCU, pode acabar por influenciar de forma negativa a qualidade de vida da mulher em todos os aspectos (Sabulei & Maree, 2019; Zhen *et al.*, 2019; Neibart *et al.*, 2020).

Numa coorte envolvendo 300 mulheres submetidas à radioterapia, incluídos os estádios de IB a IIIB, 42% desenvolveram ao menos um efeito adverso tardio, sendo o mais frequente observado a estenose vaginal, seguidos por retite actínica, cistite actínica e fístula. Foram observadas 117 intervenções voltadas para os eventos adversos da radioterapia registrados no prontuário. Dos 68 exames do tipo retossigmoidoscopia, em 29 casos foi necessária a utilização de formol, em 32 casos prescrição de medicações do tipo anti-inflamatórios, analgésicos e antibióticos, em 10 a realização de cirurgias. Esses eventos, além de impactarem na vida da mulher durante e/ou após o tratamento para o câncer, também são responsáveis por atendimentos da mulher à emergência sucessivas vezes, com a possibilidade de internação sem previsão de alta hospitalar, sobrecarregando as unidades terciárias de saúde e impactando na economia. Em um período que deveria ser de conquista devido à finalização do tratamento e restabelecimento da vida normal, elas acabam por se deparar com consequências possivelmente mutilantes, novos tratamentos e hospitalizações não voltadas para o câncer, interferindo assim na sua qualidade de vida (Vidal, 2008).

Alguns estudos citam a associação de determinadas comorbidades e tabagismo, tanto no desenvolvimento quanto na gravidade dos eventos adversos tardios ocasionados pela radioterapia, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus, obesidade, menopausa tardia, doenças autoimunes e arteriopatias, no entanto outros fatores associados são desconhecidos (Ogino, 2003; Ferrigno, 2005; Vidal, 2008). Conforme Barillot e

colaboradores (2022b), determinadas doenças e condições hereditárias aumentam a sensibilidade dos tecidos à radiação.

Segundo Barazzuol e colaboradores (2020), conhecer os eventos da toxicidade da radioterapia nos tecidos normais pode justificar uma abordagem diferente da radioterapia com a intenção de prevenir ou tratar esses eventos adversos.

Conhecer o perfil epidemiológico das mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero e que realizaram tratamento radioterápico, assim como a relação entre as características sociodemográficas e clínicas e o desenvolvimento de eventos adversos se faz necessário para o manejo mais adequado da mulher, principalmente, a sobrevivente ao câncer.



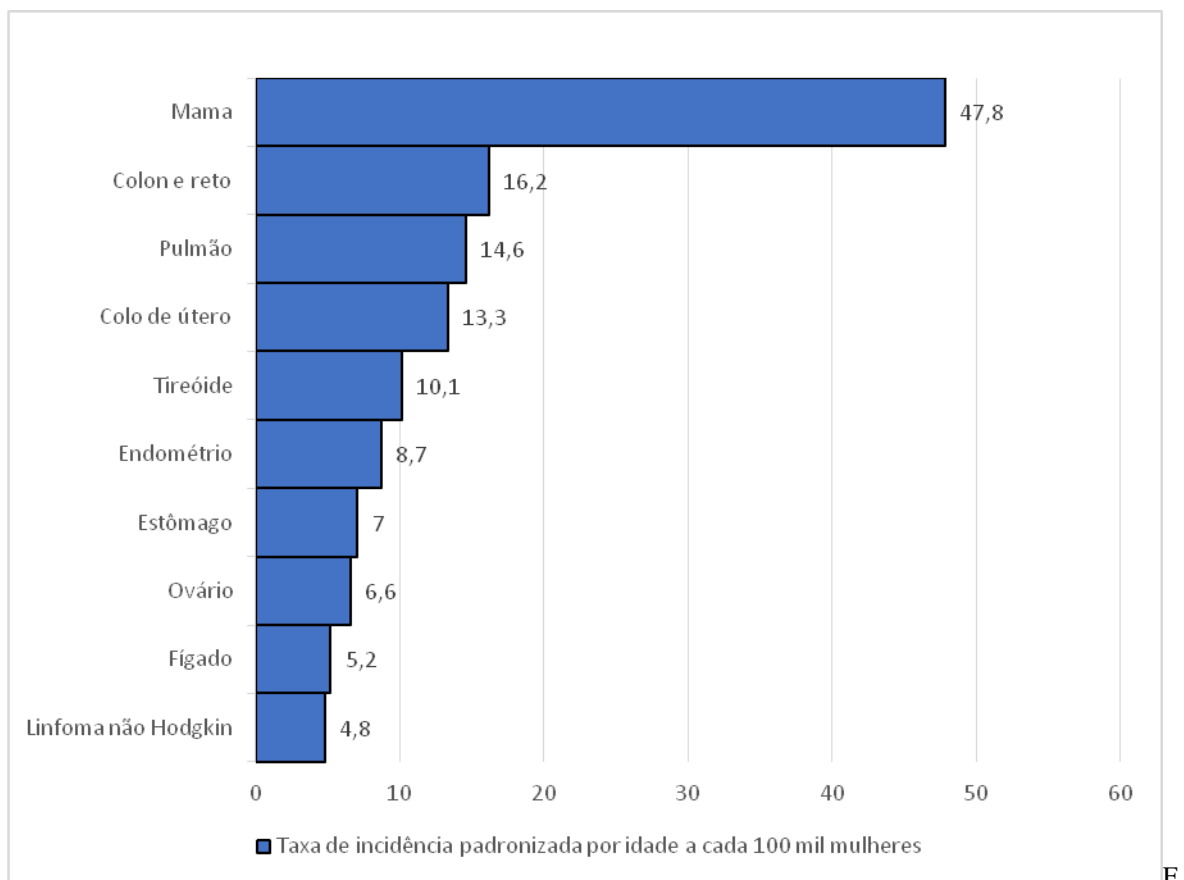
## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

#### 2.1.1 Epidemiologia do câncer de colo de útero no mundo

No ano de 2018, foram registrados 570 mil novos casos e 311 mil óbitos causados pela enfermidade em escala global (Arbyn *et al.*, 2020). Para o ano de 2020, as estimativas apontam para 604.127 mil casos decorrentes do CCU, indicando um aumento na incidência associada à patologia. No mesmo período, o CCU ocupou a quarta posição (13,3%) no ranking dos tipos de câncer mais prevalentes, ajustado por padronização de idade. Essa classificação o situou atrás do câncer de mama (47,8%), câncer colorretal (16,2%) e câncer de pulmão (14,6%) (Figura 1) (Ferlay *et al.*, 2020).

Figura 1 - Estimativa mundial para os 10 tipos de câncer mais incidentes em mulheres, padronizada por idade no ano de 2020



Fonte: Adaptado de Ferlay *et al.*, 2020.

Com relação à mortalidade mundial, a estimativa para 2020 ajustada por idade fez com que o CCU ocupasse o terceiro lugar entre os tipos de câncer mais letais nas mulheres, sendo responsável por 341.831 mil óbitos. Em 2040 são estimadas 481mil mortes decorrentes desse câncer (Ferlay *et al.*, 2020).

Ao compararmos as estimativas de novos casos de câncer por continente nos anos de 2020 e 2040, evidenciamos um aumento significativo de 85,6% na África, 41% na América Latina e Caribe, 33,5% na Ásia, 26,2% na Oceania, 13,7% na América do Norte e uma redução de 3,9% na Europa, conforme descrito por Ferlay *et al.*(2020). Embora este tipo de câncer seja altamente prevenível graças à possibilidade de prevenção, rastreamento e diagnóstico precoce, os dados mencionados suscitam preocupações.

Tendo em vista o CCU ser considerado problema de saúde pública e uma das maiores falhas do sistema de saúde, a Organização Mundial de Saúde lançou em 2020 o plano estratégico de medidas junto aos Estados membros para acelerar a eliminação desse tipo de câncer como problema de saúde pública (WHO, 2020).

O CCU é uma das poucas doenças que representam a desigualdade social no mundo. A incidência em países com baixa e média renda chega a ser duas vezes maior, e a mortalidade quatro vezes maior, em comparação com países de alta renda. Atualmente, uma mulher morre a cada dois minutos de CCU, sendo que 90% dessas mortes ocorrem em países de média e baixa renda. A dificuldade de acesso à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento é um dos maiores obstáculos no combate à incidência e à mortalidade da doença. É necessário que medidas comprovadamente eficazes para eliminar o CCU sejam implementadas, principalmente nas regiões onde a prevalência da doença é muito alta, de forma que o serviço de saúde seja direcionado às dificuldades de acesso das mulheres, incluindo barreiras pessoais, culturais, estruturais e econômicas (WHO, 2020, 2022). As altas taxas de incidência e mortalidade por CCU nos países de média e baixa renda estão relacionadas com a precária qualidade no rastreamento, na detecção precoce e no tratamento desse tipo de câncer (Martel *et al.*, 2017).

Em 2018, cerca de 90% das mortes decorrentes do CCU ocorreram na África subsaariana e no sul da Ásia, o que demonstra tamanha desigualdade social, visto que o maior problema nessas regiões é o acesso ao serviço (THE LANCET, 2020).

Com o objetivo de auxiliar os países de baixa e média renda, a OMS lançou uma ferramenta estratégica de custo e planejamento para o controle do CCU, constituindo módulos que estimam gastos futuros e revisam gastos passados do programa de vacinação para o HPV, rastreamento e tratamento do CCU (WHO, 2020b).

### 2.1.2 Epidemiologia do câncer de colo de útero no Brasil

Apesar de prevenível, o CCU apresenta-se como o terceiro mais incidente entre as mulheres, com exceção do câncer de pele do tipo não melanoma (INCA, 2019). A estimativa para o triênio 2023-2025 é de 17.010 casos a cada ano, taxa estimada de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres, correspondendo a 7% dos casos de câncer na população feminina (INCA 2023). No entanto, quando se verifica a estimativa conforme as regiões do país, é perceptível uma variação. Quando comparados com as últimas três estimativas publicadas, na região norte, o CCU ocupava a primeira posição como mais incidente e atualmente encontra-se em segundo lugar, atrás do câncer de mama.

Na região nordeste o CCU se manteve na segunda posição, assim como nas estimativas anteriores. Na região centro-oeste ele passou da segunda para terceira posição como câncer mais incidente nas mulheres. Na região sudeste observou-se queda da quarta posição, conforme a estimativa para os anos 2018 e 2019, para a quinta posição na estimativa referente aos anos de 2020 e 2023. Já na região sul o CCU manteve a quarta posição, assim como nas estimativas anteriores publicadas (INCA, 2014; 2016; 2018; 2019; 2022). A taxa estimada de CCU por região geográfica para o triênio 2020 - 2023 é apresentado no Quadro 1.

**Quadro 1** - Taxa estimada de casos de CCU por 100 mil mulheres segundo região geográfica do Brasil

<b>Regiões Geográficas</b>	<b>Risco estimado</b>
Norte	20,48
Nordeste	17,59
Centro-Oeste	16,66
Sul	14,55
Sudeste	12,93

Fonte: Estimativa de incidência de câncer no Brasil (2022)

Em 2020, o CCU foi responsável por 6.627 mortes de mulheres no Brasil (INCA, 2020a). Quanto à mortalidade por região, a maior taxa padronizada pela população no ano de 2010 foi na região norte, com 10,36 a cada 100 mil mulheres, seguida pelas regiões nordeste, centro-oeste, sul e sudeste (BRASIL, 2023).

Mais frequentemente diagnosticado em mulheres na faixa etária entre 35 e 44 anos, com uma média de idade no diagnóstico de 50 anos, o CCU é considerado raro em mulheres com menos de 20 anos. Mais de 20% dos casos de CCU são diagnosticados em mulheres com

65 anos ou mais, no entanto a maioria desses casos são em mulheres que não realizaram rastreamento para p CCU (*AMERICAN CANCER SOCIETY*, 2020).

## 2.2 CARCINOGENESE E CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

A carcinogênese é conhecida como o crescimento e desenvolvimento de tumores malignos. Geralmente a causa do câncer ocorre por meio de mutações ou atividades anormais de genes responsáveis pelo controle do crescimento celular e a mitose. Isso faz com que a célula cresça e se multiplique desordenadamente sem que os mecanismos reguladores do crescimento celular exerçam algum efeito sobre ela, gerando assim um tumor que pode ser maligno ou benigno. Na maioria dos casos, as mutações ocorrem por acaso, espontaneamente. No entanto, existem fatores que também podem induzi-la, sendo eles físicos, químicos e/ou biológicos (INCA, 2008; Guyton; Hall, 2017).

Uma vez iniciada, a carcinogênese pode ser interrompida caso o organismo consiga reprimir a proliferação celular e reparar o dano causado no genoma (INCA, 2008). Entre os agentes físicos capazes de induzir a oncogênese, o principal é a radiação solar ionizante. Raios ultravioleta e radiação ionizante, como os raios gama e raios X, também são considerados agentes de risco para o desenvolvimento do câncer (INCA 2008; Guyton; Hall, 2017).

Os agentes químicos, conhecidos como carcinógenos, incluem substâncias que estimulam a proliferação das células que sofreram mutações. Facilmente encontrados no meio ambiente, carcinógenos amplamente conhecidos estão contidos na fumaça do cigarro.

Os vírus de DNA e RNA são tipos de agentes biológicos que atuam promovendo a carcinogênese. Exemplos de vírus oncogênicos incluem o papilomavírus humano (HPV), o Epstein-Barr (EBV) e o da hepatite (HBV), que são do tipo DNA. Com relação ao de RNA, o único cientificamente comprovado como oncogênico que afeta os seres humanos é o retrovírus HTLV1 (INCA 2008; Guyton; Hall, 2017).

A célula carcinomatosa difere da célula normal devido ao crescimento tumoral, uma vez que não apresenta todos os mecanismos que regulam seu crescimento. Por não se aderir tanto às outras células, as células tumorais penetram nos tecidos e no fluxo sanguíneo com mais facilidade, podendo assim ser transportadas por todo o organismo e formar focos de proliferação de células tumorais no corpo, resultando em metástases. A agressividade da célula cancerosa ocorre devido à competição com as células normais por nutrientes. Algumas células cancerosas têm a capacidade de gerar seus próprios vasos sanguíneos por meio dos fatores angiogênicos. Esse processo resulta em crescimento acelerado dessas células, demandando

nutrientes através desses vasos recém-formados. Essa competição por recursos essenciais com as células saudáveis resulta na morte dos tecidos devido à escassez de nutrientes. Não há um prazo específico para que isso ocorra (Guyton; Hall, 2017).

O CCU possui um período lento e progressivo de evolução, variando de 10 a 20 anos, partindo de lesões intraepiteliais que podem evoluir para lesões invasoras ou regredir de forma espontânea. Essas lesões são chamadas de lesões precursoras (INCA, 2008; Signorini Filho, 2014).

As lesões precursoras são divididas em duas linhagens, referentes ao epitélio glandular e ao epitélio escamoso. As lesões intraepiteliais do epitélio glandular são consideradas menos frequentes, no entanto, possuem pior prognóstico e são denominadas adenocarcinoma *in situ* (AIS). As lesões do epitélio escamoso, também chamadas de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), são divididas por grau dependendo do acometimento do epitélio escamoso, e compreendem três níveis: NIC I, neoplasia intraepitelial de baixo grau, onde as anormalidades do epitélio estão no terço proximal da membrana; NIC II, neoplasia intraepitelial de alto grau, onde a lesão acomete até dois terços da espessura do epitélio; NIC III, neoplasia intraepitelial de alto grau, onde toda a espessura do epitélio está comprometida e é também chamada de carcinoma *in situ*. A detecção precoce e tratamento dessas lesões reduzem o risco do seu desenvolvimento para o câncer, reduzindo também a incidência e a mortalidade por este tipo de neoplasia (INCA, 2008; Signorini Filho, 2014).

### 2.3 PREVENÇÃO E FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

Segundo a *American Cancer Society* (2023), entre os fatores de risco para o desenvolvimento do CCU estão a infecção persistente do vírus HPV, tabagismo, início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, infecção por clamídia, uso prolongado de contraceptivo oral, ter três gestações ou mais, ter idade menor que 20 anos na primeira gestação, histórico familiar de CCU, exposição intrauterina ao dietilestilbestrol e falta de acesso ao sistema de saúde adequado, principalmente no rastreamento para esse tipo de câncer.

A principal medida preventiva para o CCU é evitar o contágio pelo HPV, um dos principais fatores para o desenvolvimento da neoplasia. Sua transmissão ocorre por meio de contato sexual. Portanto, o uso de preservativos é uma das medidas preventivas, protegendo parcialmente da infecção. Outra medida voltada para prevenir o HPV e, conseqüentemente, o desenvolvimento do CCU, é a vacinação contra o vírus, atualmente recomendada para

mulheres até 26 anos (Marques; Gonçalves, 2014; *AMERICAN CANCER SOCIETY*, 2023).

O tabagismo é considerado o fator ambiental mais importante para o desenvolvimento do CCU e o risco aumenta conforme o quantitativo de cigarros e o tempo do hábito tabágico. O risco nas mulheres imunossuprimidas condiz com a resposta imunológica que é deficiente e não consegue combater a infecção pelo HPV, sendo assim não fumar reduz o risco para esse tipo de câncer (Marques; Gonçalves, 2014, *AMERICAN CANCER SOCIETY*, 2023).

São conhecidos mais de 100 tipos de HPV, entre eles 13 são responsáveis por causar câncer. Setenta e um por cento dos casos de CCU são relacionados aos tipos 16 e 18 de HPV, considerados os tipos mais oncogênicos (De Martel *et al.*, 2017).

Uma das principais formas de prevenção para o HPV é a vacina. Implementada no Brasil desde 2014, a vacina quadrivalente protege contra quatro subtipos de HPV, sendo eles o 6 e 11, responsáveis pelo desenvolvimento de verrugas genitais e 16 e 18, considerados oncogênicos (WHO, 2020).

A vacinação é realizada em duas doses, com um intervalo de 6 meses entre elas, e é recomendada para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos (INCA, 2016). Quando a criança atinge os 15 anos, são necessárias 3 doses da vacina. A segunda dose deve ser administrada em até 1 mês após a primeira, e a terceira dose da vacina deve ser administrada em até 3 meses após a segunda (WHO, 2017). No entanto, é importante ressaltar que a vacina não oferece proteção contra todos os tipos de HPV oncogênicos. Portanto, é fundamental que as mulheres realizem o rastreamento para o câncer com o objetivo de possibilitar um diagnóstico precoce (INCA, 2016; 2020).

## 2.4 RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

No Brasil, o método de rastreamento para o CCU segue uma abordagem oportunística, onde as mulheres buscam serviços de saúde por outras razões ou por estarem cientes das orientações para o rastreamento da doença (INCA, 2016).

O objetivo do rastreamento do CCU é permitir o diagnóstico de lesões precursoras e até mesmo do próprio carcinoma em estádios iniciais, o que proporciona maiores chances de um prognóstico favorável, tratamento curativo, menor morbidade e redução da taxa de mortalidade. Esse rastreamento é realizado por meio do exame preventivo, conhecido como Papanicolaou, que consiste na coleta de células do colo de útero (ACS, 2020a).

De acordo com as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do CCU, esse exame é indicado para mulheres com idades entre 25 e 64 anos, com uma repetição a cada dois anos.

No caso de resultados negativos para atipias celulares, o intervalo entre os exames é estendido para três anos (INCA, 2016; INCA, 2021; INCA, 2021).

O exame Papanicolaou, além de estar disponível em unidades privadas, é ofertado também em unidades básicas da rede pública de saúde. Algumas recomendações devem ser seguidas antes da coleta do exame, como evitar duchas vaginais, hidratantes, lubrificantes, cremes vaginais e sexo de 2 a 3 dias antes do exame. Para descrever os resultados do teste Papanicolaou é utilizado o sistema de Bethesda (TBS), onde o resultado pode se enquadrar em 3 categorias: negativo para lesão intraepitelial ou malignidade, anomalia das células epiteliais e outras neoplasias malignas. A primeira categoria significa ausência de sinais de células cancerígenas; a segunda categoria representa presença de lesão pré-cancerígena ou cancerígena, e pode ser dividida em grupos de células escamosas e glandulares; a terceira categoria representa presença de outros tipos de câncer que podem afetar o colo de útero como sarcoma, melanoma e linfoma (ACS, 2020a).

A mulher deve repetir o exame em 6 a 12 semanas quando os resultados citológicos forem considerados insatisfatórios ou rejeitados. Resultado insatisfatório é aquele em que a leitura do exame está prejudicada, com material hipocelular apresentando menos de 10% do esfregaço, ou material contaminado por sangue ou outras condições externas em mais de 75% do esfregaço (INCA, 2019). Já o exame considerado rejeitado é aquele que apresentou algum erro durante a identificação das amostras, manuseio ou transporte, como lâminas danificadas, e não foi considerado apto para análise (INCA, 2008; Costa, 2015).

Quando detectadas anomalias nas células epiteliais, mais especificamente no grupo de anomalias de células escamosas atípicas (ASC), elas podem resultar em dois tipos de diagnósticos: Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US) ou Células Escamosas Atípicas de Alto Grau (ASC-H). No caso das ASC-H, não se pode descartar a possibilidade de uma Lesão Intraepitelial de Alto Grau (H-SIL). O diagnóstico de ASC-US é utilizado se não for possível determinar se a anormalidade é causada por uma infecção, irritação ou se há indícios de pré-câncer. Por outro lado, o H-SIL sugere a presença de células anormais, indicando uma possível lesão pré-câncer (ACS, 2020a).

Ao se deparar com diagnósticos que apontam Lesões Intraepiteliais Escamosas (SILs), estas são classificadas como de Baixo Grau (L-SIL) ou de Alto Grau (H-SIL). O L-SIL é conhecido como Displasia Leve ou Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau 1 (NICI), enquanto o H-SIL indica células com maior probabilidade de evoluir para câncer se não tratadas. Nesse caso, o diagnóstico pode ser de Displasia Moderada a Grave, ou Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau 2 (NICII) ou 3 (NICIII) (ACS, 2020a).

Já em relação às anormalidades nas células glandulares, os diagnósticos possíveis são Células Glandulares Atípicas (AGC) ou Adenocarcinoma (ACS, 2020a).

Se o resultado for sugestivo de infecção pelo HPV com NIC I, a recomendação é de tratamento tópico e que se repita o exame em 6 meses. Se observado NIC II ou NIC III, a mulher deve realizar colposcopia com biópsia a fim de maximizar a cobertura de tratamento (Cibula *et al.*, 2018; INCA, 2021; Sellors; Sankaranarayanan, 2023).

A colposcopia é o exame que detecta lesões atípicas na vagina e no colo de útero, e a biópsia é realizada como exame diagnóstico quando a colposcopia apresenta anormalidades. Somado ao exame clínico da pelve, toque vaginal e retal, a biópsia é componente obrigatório para o diagnóstico do CCU (WHO, 2014; Cibula *et al.*, 2018; INCA, 2021).

A biópsia pode ser realizada por via colposcópica durante realização do exame. Quando esta não é possível, uma amostra da lesão suspeita deve ser retirada por conização ou por cirurgia de alta frequência (CAF). A conização é um tipo de biópsia alargada onde tecido em formato de cone é removido do colo de útero podendo ser usada tanto como diagnóstico quanto como tratamento. Os tipos de biópsias mais comuns, na literatura, por conização são o procedimento eletrocirúrgico em alça (LEEP) e a biópsia em cone a frio (ACS, 2020c).

## 2.5 ESTADIAMENTO

O estadiamento do câncer de colo de útero desempenha um papel crucial na determinação das estratégias de tratamento, e a progressão para estádios mais avançados está associada a um prognóstico menos favorável para as pacientes (Marques; Gonçalves, 2014). O procedimento de estadiamento envolve uma avaliação minuciosa do estado físico da paciente e a utilização de exames de imagem, como a ressonância magnética (RM). Em situações em que a RM não está disponível, a tomografia computadorizada (TC) pode ser uma alternativa viável. Em alguns casos específicos, a realização de exames como a cistoscopia e a retossigmoidoscopia é necessária (Cibula *et al.*, 2018).

A fim de investigar a possível ocorrência de metástases à distância e o envolvimento dos linfonodos, um exame de grande relevância é a tomografia por emissão de pósitrons conjugada à tomografia computadorizada, conhecida como PET-TC (Katz *et al.*, 2017).

O sistema de classificação amplamente aceito para o estadiamento do câncer de colo de útero é o estabelecido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Este sistema fornece informações sobre a extensão da doença em diferentes estádios de classi-



ficação, o que, por sua vez, orienta a seleção da terapia inicial a ser adotada conforme detalhado no Quadro 2.

**Quadro 2** - Sistema de Classificação do estadiamento para o câncer de colo de útero

<b>Estadiamento do Tumor</b>	<b>Classificação</b>
<b>I</b>	Carcinoma confinado ao colo de útero.
IA	Carcinoma invasivo com profundidade máxima de < 5 mm e extensão $\geq$ 7mm.
IA1	Invasão estromal < 3 mm de profundidade e < 7 mm de extensão.
IA2	Invasão estromal > 3 mm e < 5mm de profundidade e < 7 mm de extensão.
<b>IB</b>	Carcinoma invasivo, clinicamente visível ou microscópica acima de IA.
IB1	Carcinoma invasivo com profundidade de invasão estromal $\leq$ 4 cm.
IB2	Carcinoma invasivo > 4 cm em extensão.
<b>II</b>	Invasão além do útero, sem extensão ao terço inferior da vagina ou pelve.
IIA	Acometimento limitado a 2/3 superiores da vagina, sem invasão de paramétrio.
IIA 1	Carcinoma invasivo com $\leq$ 4cm.
IIA 2	Carcinoma invasivo com > 4cm.
IIB	Invasão parametrial, sem extensão à parede da pelve.
<b>III</b>	Acomete terço inferior da vagina e/ou estende à parede da pelve e/ou causa hidronefrose ou perda de função renal e/ou invade linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos.
IIIA	Acomete terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica. Extensão à parede da pelve e/ou hidronefrose ou perda de função renal.
IIIB	
<b>IV</b>	Extensão além da pelve verdadeira ou envolve mucosa da bexiga ou reto.
IVA	Disseminação para órgãos pélvicos adjacentes.
IVB	Disseminação para órgãos à distância.

Fonte: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (2009)

## 2.6 TRATAMENTO

O tratamento a ser empregado está intimamente relacionado ao estágio da doença. Vale ressaltar que as orientações sobre o tratamento descritas anteriormente baseiam-se nos dados do estudo conduzido em 2016 e refletem as abordagens utilizadas naquela época do estudo.

No contexto das lesões precursoras, nos casos em que o resultado da citologia aponta para células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) ou lesão intraepitelial

escamosa de baixo grau (L-SIL), a recomendação principal é a aplicação de tratamento tópico, seguido de um novo exame a ser realizado após um período de seis meses. Em caso de persistência da lesão, a realização de uma colposcopia é indicada, visando a exclusão de lesões intraepiteliais de alto grau (H-SIL) (Signorini-Filho, 2014).

Para situações em que os resultados apresentam células escamosas atípicas (ASC) que não permitem a exclusão de lesões de alto grau (H-SIL) ou envolvem atipias de células glandulares (ACG), é recomendado o encaminhamento das pacientes para a realização de uma colposcopia. Em caso de confirmação de lesão de alto grau, procedimentos como biópsias ou cirurgia de alta frequência (CAF) são realizados, e com base nesses resultados, o tratamento específico ou o acompanhamento subsequente são indicados (INCA, 2011; Signorini-Filho, 2014).

O tratamento do câncer de colo de útero (CCU) é determinado por diversos fatores, incluindo o subtipo do tumor, o estágio no momento do diagnóstico, características moleculares específicas e as eventuais condições de saúde da paciente. As abordagens terapêuticas mais comuns envolvem cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia alvo e imunoterapia, podendo ser aplicadas de forma isolada ou combinada (ACS, 2023).

A escolha do tratamento está intimamente relacionada ao estágio da doença e abrange três modalidades principais: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, que podem ser realizadas de forma isolada, sequencialmente ou de forma concomitante. Esta última é evidenciada na abordagem que combina quimioterapia e radioterapia, na qual a quimioterapia atua como sensibilizadora para a radioterapia, otimizando a eficácia do tratamento (Colombo *et al.*, 2012; WHO, 2020).

### **2.6.1 Cirurgia**

O tratamento cirúrgico para a doença é voltado para as lesões intraepiteliais e nos estádios iniciais da doença (WHO, 2014).

O tratamento das neoplasias intraepiteliais consiste na utilização de abordagem excisional. Tais abordagens correspondem à CAF e à conização. A CAF corresponde à excisão da zona de transformação (EZT) por alta frequência. Já a conização consiste em técnicas excisionais onde ocorre a remoção do tecido sem o uso de energia de alta frequência. Existem dois tipos de conização, o procedimento eletrocirúrgico em alça (LEEP) onde é utilizado alça de arame fino aquecida por eletricidade e a conização a frio onde é utilizado bisturi cirúrgico ou *laser* no lugar do arame aquecido. Após o procedimento, as mulheres iniciam um controle

durante dois anos necessitando realizarem exame de citologia e colposcopia a cada seis meses. Para mulheres diagnosticadas com AIS, carcinoma invasor espinocelular e glandular, a indicação é realizar a conização. Esse procedimento é recomendado também no estágio IA1 com margens negativas em mulheres que desejam preservar a fertilidade (Signorini-Filho, 2014; ACS, 2020c; ACS, 2020d).

No tratamento do câncer invasivo do colo de útero, diferentes técnicas cirúrgicas são indicadas com base no estágio da doença e no interesse da preservação da fertilidade. Dois desses procedimentos incluem a histerectomia e a traquelectomia.

A histerectomia pode ser dividida em dois tipos: simples e radical. Na histerectomia simples, o útero (corpo e colo) é removido, enquanto os paramétrios, ligamentos uterossacrais, linfonodos e a vagina são preservados. Esse procedimento pode ser realizado via cirurgia abdominal ou vaginal. Na histerectomia radical, além do útero, são removidos os paramétrios, ligamentos uterossacrais, colo do útero e parte superior da vagina. Também pode envolver a dissecação dos linfonodos, e a preservação ou não dos ovários. Esse procedimento é realizado por meio de laparotomia, com uma incisão abdominal (WHO, 2014; ACS, 2020d).

A traquelectomia é uma técnica em casos selecionados que consiste na remoção do colo do útero, paramétrios e parte superior da vagina. Essa cirurgia pode ser realizada via vaginal ou abdominal e inclui a remoção dos linfonodos, permitindo que a mulher preserve sua capacidade reprodutiva (WHO, 2014; ACS, 2020d).

Nos estádios iniciais, fatores como idade, preservação da fertilidade, presença ou ausência de envolvimento do espaço linfovascular devem ser avaliados para indicação do tratamento. No estágio IA1, quando as margens cirúrgicas da amostra forem positivas, nova conização ou CAF deve ser realizada com a intenção de descartar doença invasiva mais extensa. Quando não existe desejo de preservação da fertilidade, a histerectomia simples deve ser indicada quando margens da biópsia estiverem livres e não houver invasão linfovascular. Se houver margens comprometidas por células cancerígenas e/ou invasão linfovascular, existe a opção de realizar histerectomia simples ou radical modificada com linfadenectomia (WHO, 2014; ACS, 2021; SBOC, 2023).

No estágio IA2, se a mulher deseja preservar a fertilidade, existe a opção de traquelectomia com avaliação dos linfonodos. Caso não exista desejo de preservar a fertilidade, recomenda-se a realização de histerectomia radical com linfadenectomia pélvica (WHO, 2014; Cibula *et al.*, 2018; ACS, 2021).

Nas mulheres que apresentam estágio IA1, independente do estado do envolvimento do espaço linfovascular, e IA2 sem envolvimento do espaço linfovascular, sem linfonodos

positivos e margens livres na histerectomia, não é recomendado tratamento adjuvante (Cibula *et al.*, 2018).

Conforme a ASCO (2016), no estágio IB1, com tumor de até 2 cm, e na presença de preservação da fertilidade, também existe indicação de traquelectomia. No entanto, estudos não indicam o tratamento cirúrgico nos estádios IB2 até IVA, conforme critérios do estadiamento FIGO 2009 (WHO, 2014; Bermudez *et al.*, 2015).

A exenteração pélvica é a cirurgia de exceção realizada em casos específicos de recorrência do CCU. Nela são removidos além do útero, paramétrios, ligamentos uterossacrais, colo do útero, parte superior da vagina e linfonodos, também a bexiga e/ou o reto, na dependência da margem livre de doença a ser deixada (ACS, 2020d).

### **2.6.2 Quimioterapia e radioterapia concomitantes**

A quimioterapia sensibilizante envolve a administração simultânea à radioterapia para potencializar seus efeitos terapêuticos. Comumente, a cisplatina é o agente quimioterápico escolhido para a sensibilização radioquímica, embora a carboplatina e o fluorouracil sejam alternativas viáveis caso a cisplatina não seja indicada (Cibula *et al.*, 2018; Abu-Rustum *et al.*, 2020). Esse tratamento é frequentemente utilizado quando a doença está em estágio avançado, envolvendo lesões extensas ou comprometimento linfonodal (ASCO, 2022).

A terapêutica de radioterapia e quimioterapia concomitantes com cisplatina, seguida de braquiterapia, é o tratamento primário recomendado nos estádios IB2, II e III. Geralmente, são realizadas aplicações diárias por 5 a 6 semanas (WHO, 2014; SBOC, 2023).

Quando o estadiamento é IV, são considerados tratamentos combinados ou isolados, dependendo do padrão da doença e de fatores individuais da mulher, como idade e comorbidades (WHO, 2014).

O tratamento com quimioterapia e radioterapia simultâneas também é indicado nos casos de recorrência local, em mulheres nunca tratadas com radioterapia. Na presença de recidiva à distância, a abordagem terapêutica recomendada envolve a combinação de agentes quimioterápicos, determinados com base na avaliação clínica da mulher. A quimioterapia de primeira linha compreende a combinação de taxanos e platinas, com ou sem a incorporação bevacizumabe (inibidor de angiogênese). É relevante enfatizar que não há quimioterapia padrão de segunda linha de tratamento (SBOC, 2023).

A combinação de quimioterápicos, além do uso de imunoterapia tem sido cada vez mais utilizada no tratamento de doença metastática ou recorrente (Abu-Rustum *et al.*, 2020).

A terapêutica chamada de terapia alvo, voltada para o CCU recidivado ou metastático, consiste na realização de infusão de quimioterápico à base de platina combinado com terapia direcionada com bevacizumab. O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que possui ação neutralizante do fator de crescimento do endotélio vascular humano, inibindo o crescimento do tumor (ROCHE, 2023). A imunoterapia também pode ser utilizada em casos de CCU metastático ou recorrente. Essa terapêutica pode ser combinada com quimioterapia com ou sem a imunoterapia nos tumores que expressam PD-L1. Essa proteína se liga a proteína PD-1, impedindo que as células T a ataquem. O pembrolizumabe é um inibidor de PD-1, impedindo a ligação de PD-L1, permitindo que as células T ataquem as células cancerígenas (ASCO, 2022).

Segundo as diretrizes do tratamento do CCU da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2023), o tratamento paliativo de 1ª linha é a realização de 6 ciclos por 3 semanas de cisplatina ou carboplatina, paclitaxel e pembrolizumabe. Conforme as toxicidades e comorbidades da mulher, os quimioterápicos de 1ª linha podem ser substituídos. Quando a doença não apresenta resposta a quimioterapia de 1ª linha, as drogas de 2ª linha precisam ser escolhidas de forma individualizada levando em consideração os tratamentos já realizados e o estado geral da mulher (SBOC, 2023).

### **2.6.3 Radioterapia**

A radioterapia constitui tratamento no qual são utilizadas doses de radiação ionizante direcionadas às células tumorais com a finalidade de destruí-las ou diminuir sua proliferação (INCA, 2020). A radioterapia destrói as células cancerígenas ou retarda o crescimento degenerando seu DNA, e por sua vez essas células têm seu crescimento interrompido e morrem. Esse processo continua acontecendo mesmo após a finalização do tratamento radioterápico por semanas ou meses (Torres, 2011). De 60 a 70% das pacientes diagnosticadas com câncer são submetidas a radioterapia (Giraud, *et al.*, 2022).

Além de ser indicada como tratamento curativo, também pode ser aplicada de forma paliativa para atenuação de alguns sintomas como sangramento, dor e aqueles relacionados à compressão da medula espinhal (Cibula *et al.*, 2018).

No tratamento do CCU os principais tipos de radioterapia são a radiação de feixe externo (EBRT), conhecida também como teleterapia, e a radiação interna, conhecida como braquiterapia (ACS, 2020e).

### 2.6.3.1 Teleterapia

A teleterapia fundamenta-se na aplicação de feixes rádio-ionizantes por meio de aparelhos sofisticados, afastados do paciente, porém direcionados ao local a ser tratado. Os raios ionizantes possuem a capacidade de liberar elétrons do átomo, são eles os raios X, gama, beta, alfa entre outros. Para o tratamento do CCU, dependendo do estadiamento e das condições clínicas e comorbidades da mulher, a radioterapia é indicada de forma isolada ou concomitante com quimioterapia (ACS, 2020e).

A radioterapia é frequentemente administrada por meio de feixes de fótons (raios-x), embora feixes de partículas (prótons, nêutrons) ou elétrons também sejam usados, estes últimos menos comumente. Esses feixes penetram na área-alvo destruindo as células cancerosas que são posteriormente eliminadas pelo corpo. A radioterapia é o método mais amplamente empregado no tratamento do câncer e é geralmente realizada em regime ambulatorial. Durante o tratamento, o paciente deve permanecer imóvel na maca para garantir a reprodutibilidade das sessões (*American Cancer Society*, 2019; Barillot *et al.*, 2022b).

Antes de iniciar o tratamento radioterápico, um planejamento detalhado conhecido como simulação, é executado. Nessa etapa, são realizados exames de imagem para determinar o campo de tratamento, identificando com precisão a área a ser tratada. O ponto exato de tratamento é marcado na pele da paciente com tinta semipermanente, e essa marcação deve ser mantida durante todo o tratamento. A simulação também envolve o cálculo da dose de radiação a ser administrada. Normalmente, o tratamento radioterápico é dividido em frações, com doses administradas diariamente, cinco dias por semana, ao longo de aproximadamente 5 a 8 semanas. Os dois dias sem tratamento permitem a recuperação das células normais (ACS, 2019).

Conforme a *American Cancer Society* (2019), existem três tipos de teleterapia:

- Radioterapia por feixes de fótons: que podem viajar profundamente no corpo para alcançar o tumor, o que significa que podem danificar os tecidos na anterior e posteriormente ao tumor. É emitido por um acelerador linear. Entre elas existem as modalidades:
  - Radioterapia Bidimensional (2D) – também chamada de convencional, técnica onde é utilizado o próprio aparelho de teleterapia para realização do planejamento, a partir das estruturas anatômicas da área que receberá a radiação. Realizada com auxílio da radiografia (RX), é uma técnica antiga onde não é possível a realização de doses elevadas nem de redução das margens do tratamento. Nela a dose é calculada em um

ponto da radiografia, impactando no aumento de eventos adversos (Torres, 2011; Castilho *et al.*, 2014).

- Radioterapia conformada tridimensional (3-D-CRT) – utiliza a TC como método de imagem, permitindo precisão maior da região a ser tratada. Os feixes de radiação são provenientes de diferentes direções projetadas conforme a forma do tumor, baseados em imagens de reconstrução 3D dos volumes de interesse, em doses exatas e altas voltadas para a lesão, e redução da dose nos tecidos ao redor. Isso faz com que a radiação aos órgãos adjacentes seja reduzida de forma a danificar menos esses órgãos, concentrando a radiação no tumor (Torres, 2011; Castilho *et al.*, 2014; Khan *et al.*, 2014; ASTRO, 2020; Barillot *et al.*, 2022b). A maior limitação dessa modalidade é o conhecimento da extensão do tumor, que mesmo com os exames de imagem, muitas vezes o volume alvo clínico não é discernido, mas sim o volume tumoral bruto, o que pode resultar em falha se algum tecido doente for “perdido” ou subdosado.
- Radioterapia por intensidade modulada (IMRT) – considerada um aprimoramento da técnica 3D, na IMRT existe a possibilidade da alteração da força das doses dos feixes em determinadas áreas, permitindo gradientes de dose mais estreitos entre a dose voltada para o tumor e a absorvida pelos tecidos adjacentes. Dessa forma, devido à distribuição da dose mais conformada, maximiza a preservação dos órgãos em risco (Torres, 2011; Khan *et al.*, 2014; Cibula *et al.*, 2018; ASTRO, 2020; Barillot *et al.*, 2022b). Indicada na presença de estruturas nobres muito próximas ao tumor e menos tolerantes à radiação, quando a extensão a ser irradiada for muito grande e na necessidade de aplicar altas doses no tumor (Torres, 2011).
- Tomografia Helicoidal – é uma forma da IMRT, que permite que a radiação seja mais precisa, onde a máquina de radiação fornece muito pequenos feixes de radiação no tumor, de diferentes ângulos ao redor do corpo.
- Radiocirurgia estereotáxica (SRS) – realizada geralmente em uma sessão, emite grande dose de radiação voltada a uma pequena área tumoral. Usualmente utilizada em tumores cerebrais e dentro do crânio, de difícil acesso cirúrgico. Afeta os tecidos adjacentes o mínimo possível. Quando é utilizado fora do crânio, como nos pulmões, rins, próstata, fígado, coluna vertebral e outros tipos de tumores, é chamado de radiocirurgia estereotáxica do corpo (SBRT), e fornece doses altas de radiação por meio de feixes diversos de intensidade diferente voltada para vários ângulos do tumor. A SBRT pode ser realizada em sessão única ou fracionada (Torres, 2011). Comumente

chamada pelo nome da empresa que fabrica as máquinas como, por exemplo, X-Knife, CyberKnife, Clinac, Synergy-S, Edge, Novalis, TrueBeam e Gamma Knife.

- Radioterapia guiada por imagem (IGRT) – onde exames de imagem como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) são realizadas antes de cada sessão de radioterapia permitindo o ajuste da posição do paciente ou a mira dos feixes de radiação, a fim de ter mais precisão da dose focada no tumor. Várias abordagens, como as já descritas, podem usar IGRT.
  - Radioterapia guiada por ressonância magnética - combina características da IMRT, IGRT e SBRT. Realizada pela máquina MRI-linac combinando *scanner* de RM com um acelerador linear. As imagens podem ser tiradas antes de cada sessão e durante a emissão da radiação, averiguando se funções corporais como respiração ou digestão interferem na direção dos feixes de radiação, permitindo que a radioterapia seja interrompida e direcionada corretamente.
- 
- Radioterapia intraoperatória (IORT) – quando a emissão de radiação ocorre diretamente no tumor durante procedimento cirúrgico. Realizada em sala de cirurgia especial e indicada quando os tumores não podem ser removidos completamente ou há alto risco de recidiva.
  - Radioterapia por feixes de partículas: onde as partículas emitidas são prótons e nêutrons ao invés de fótons. Sua energia é liberada a determinada distância, dessa forma fornecendo mais radiação ao tumor, limitando seu efeito nos tecidos na anterior e posteriormente ao tumor, sendo pouco expostos a radiação, acarretando menor dano aos tecidos saudáveis. É emitido por um acelerador de partícula e pode ser utilizado em tumores específicos, próximos a estruturas críticas como no caso de certos cânceres de cabeça e pescoço e câncer infantil, melanoma ocular, tumores da coluna vertebral, sarcomas próximos à base do crânio. Apesar de ser opção segura em certos casos quando comparada à terapia de feixes de fótons, esse tipo de radioterapia não se mostrou segura quanto a tumores sólidos no adulto.
  - Radioterapia por feixes de elétrons: atuam como feixes de partículas ou são convertidos em feixes de fótons. Como não se aprofundam muito no corpo, são mais utilizados no tratamento do câncer de pele. São emitidos por aparelhos como acelerador linear e acelerador de partículas.



A combinação dos métodos de imagem como ultrassom (US), RX, TC e RM somada aos sistemas de planejamento com cálculo da distribuição de dose permitiu com que as técnicas radioterápicas evoluíssem proporcionando maior segurança e menor toxicidade no tratamento (*American Cancer Society*, 2019).

A radioterapia bidimensional (convencional ou 2D) evoluiu para a técnica tridimensional conformada ou 3D com a inserção da TC como método de imagem para realização do planejamento. Regiões onde essa técnica é utilizada há algum tempo a denominam como convencional 3D. A IMRT foi desenvolvida de forma que além de avaliar a dose nos locais a serem irradiados, a dosagem pudesse ser moldada conforme forma e volume do órgão irradiado, propiciando maior proteção aos órgãos adjacentes (Castilho *et al.*, 2014).

Na teleterapia, vários dispositivos são utilizados, como o aparelho de Cobalto-60, que emite raios gama de 1,17 MeV e 1,33 MeV de forma contínua. Sua fonte deve ser substituída a cada 8 anos e consiste em uma estrutura fixa com uma parte móvel contendo o cabeçote e um console, onde a fonte de Co-60 é blindada com urânio exaurido. Além disso, há os aceleradores lineares que emitem feixes de radiação de alta energia, tanto fótons quanto elétrons, e ajustam o ângulo da radiação à medida que circundam o paciente na mesa de tratamento. Esses aceleradores geram energia superior ao Cobalto-60, tornando-os mais penetrantes (BRASIL, 2000, 2010; *American Cancer Society*, 2019).

#### 2.6.3.2 Braquiterapia

A braquiterapia, também nomeada de radioterapia interna, utiliza radiação proveniente de material radioativo por meio de aplicadores introduzidos na vagina existindo contato com o local a ser tratado (WHO, 2014; ACS, 2019). Como dose e distância são inversamente proporcionais (dose vai reduzindo conforme a distância aumenta), na braquiterapia o tumor recebe dosagem alta e os tecidos sadios carga mais baixa, com menor risco de toxicidade (Torres, 2011; ACS, 2019; INCA, 2000; Giraud *et al.*, 2022). Existem diferentes tipos de implantes, como de *pellets*, sementes, fitas, fios, agulhas, cápsulas, balões ou tubos (ACS, 2019).

Cibula *et al.* (2018) recomendam a realização de braquiterapia para CCU guiada por imagem utilizando ressonância magnética, sendo realizada sob anestesia. O alvo da braquiterapia corresponde o volume tumoral bruto residual após o tratamento da teleterapia e quimioterapia concomitantes, o volume-alvo clínico adaptativo de alto risco e o volume-alvo clínico de risco intermediário.

A braquiterapia deve ser administrada em várias frações, conforme taxa de alta dose ou em 1 a 2 frações. Em tumores grandes, a braquiterapia deve ser administrada dentro de 1 a 2 semanas após a quimiorradioterapia. Já em tumores de tamanho limitado ela pode começar mais cedo durante a quimiorradioterapia. O conforto da paciente durante as frações de braquiterapia deve ser otimizado baseado numa abordagem multidisciplinar (Cibula *et al.*, 2018).

A radioterapia (teleterapia e braquiterapia) não é um procedimento doloroso, no entanto apresenta risco de desenvolvimento de efeitos adversos significativos (WHO, 2014).

Cibula e colaboradores (2018), no estudo sobre o manejo das mulheres com câncer cervical, recomendam como tratamento radioterápico no mínimo a utilização de teleterapia tridimensional (3CRT), no entanto afirmam que a teleterapia de preferência é a de intensidade modulada (IMRT). A teleterapia deve ser aplicada concomitante à quimioterapia com dose total de 45 a 50Gy. A dose total incluindo a braquiterapia deve ser de 55 a 60Gy. Sua utilização como terapia secundária é voltada para os casos já tratados com cirurgia, porém onde a doença é recorrente e está localizada somente na pelve (WHO, 2014; Cibula *et al.*, 2018).

## 2.7 EVENTOS ADVERSOS

A radioterapia como qualquer tratamento, pode acarretar eventos adversos que podem manifestar-se durante ou após o tratamento, dependendo da localização do tumor e da dose de radiação recebida. Isso ocorre porque as células saudáveis necessitam de tempo para se recuperar dos efeitos da radiação. Os eventos adversos que surgem durante o tratamento ou nos 3 meses seguintes ao seu término são classificados como agudos. Geralmente, esses efeitos são leves, de curta duração, tratáveis e mais prevalentes nos tecidos com alta taxa de proliferação celular. Aqueles que surgem após os 3 meses do término do tratamento são conhecidos como tardios (Zequi *et al.*, 1997; INCA, 2008; ACS, 2019).

O Grupo de Radioterapia e Oncologia – *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e a Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) estabeleceram critérios comuns de toxicidades agudas e tardias decorrentes do tratamento radioterápico gerando uma classificação de morbidade por radioterapia aguda (Quadro 3) e tardia (Quadro 4). Esses critérios compreendem os tecidos afetados e a classificação em graus que variam de 0 a 5, onde 0 é igual a sem sintomas; 1 corresponde a sintomas leves que não requerem tratamento; 2 são sintomas com indicação de tratamento ambulatorial e que não alteram o estado geral e estilo de vida do paciente; 3 compreendem os sintomas que alteram estado geral e qualidade de vida, requerendo internação hospitalar; 4 são relacionados a sintomas que necessitam de

intervenção cirúrgica; e 5 equivale a óbito diretamente relacionado aos efeitos radioativos (Cox *et al.*, 1995, Zequi *et al.*, 1997).

Conforme a Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT) (2014), nos casos em que a radiação é voltada para a pelve - como no tratamento do CCU – os locais considerados críticos e de difícil proteção incluem as alças intestinais, medula óssea hematopoiética pélvica, reto, bexiga e articulações coxofemorais. Geralmente para o tratamento do câncer com radiação, as doses recomendadas variam de 45 a 85Gy, no entanto os órgãos possuem uma dose específica de tolerância. As alças intestinais toleram no máximo 45Gy, a medula óssea tolera cerca de 20 a 35 Gy, já a bexiga e o reto possuem variação da dose de tolerância conforme seu volume. A radiação nesses órgãos que não são os afetados pelo tumor gera eventos que, além de poderem acarretar interrupção no tratamento, aumentam o custo e afetam a qualidade de vida da mulher (Castilho *et al.*, 2014).

**Quadro 3** - Classificação de toxicidade aguda por radiação conforme o *Radiation Therapy Oncology Group*

(continua)

<b>Tecido</b>	<b>Grau 1</b>	<b>Grau 2</b>	<b>Grau 3</b>	<b>Grau 4</b>
Pele	Eritema leve; Descamação seca;	Eritema sensível; Descamação úmida irregular; Edema moderado	Descamação úmida e confluyente exceto em dobras cutâneas; Edema depressível.	Ulceração, hemorragia; necrose;
Mucosas	Irritação; Dor leve sem necessidade de medicação;	Mucosite apresentando ou não secreção; Dor moderada necessitando de analgesia.	Mucosite fibrinosa confluyente; Dor intensa em uso de narcótico.	Ulceração, hemorragia e necrose;
Olhos	Conjuntivite leve; Lacrimejamento aumentado.	Conjuntivite moderada; Fotofobia; Requer lágrimas artificiais.	Ceratite com ulceração da córnea; Redução da acuidade visual; Glaucoma.	Perda de visão
Pavilhão auricular	Otite leve não necessitando de medicação; Audiograma inalterado.	Otite moderada necessitando de medicação tópica; Otite média serosa; Hipoacusia evidenciada em testes.	Otite grave apresentando exsudato ou descamação úmida; Zumbido; Hipoacusia assintomática.	Surdez
Glândula Salivar	Secura leve na boca; Saliva espessa;	Secura moderada a completa; Saliva espessa; paladar alterado	(Nenhum)	Necrose
Faringe e esôfago	Disfagia leve ou odinofagia; Pode necessitar de dieta pastosa e ou anestésico tópico ou analgésicos não narcóticos.	Disfagia moderada ou odinofagia podendo necessitar de medicação narcótica; Alteração da dieta para pastosa ou líquida.	Disfagia grave ou odinofagia com desidratação ou perda de peso > 15% da linha de base pré-tratamento; Necessidade de sonda enteral;	Obstrução completa; Ulceração; Fístula; Perfuração.
Laringe	Rouquidão; Tosse rápida ou intermitente sem necessidade de medicação; Eritema da mucosa.	Rouquidão persistente; dor de ouvido; Dor de garganta; Edema aritenóideo sem necessidade de medicação; Tosse requerendo medicação.	Sussurro; dor de garganta; dor de ouvido referida necessitando de narcótico; Edema aritenóideo.	Dispneia intensa; Estridor ou hemoptise com traqueostomia; Intubação necessária.
Trato Gastrointestinal Superior	Anorexia (<5 de perda ponderal) desde o início do tratamento; náusea e ou desconforto abdominal sem necessidade de medicação.	Anorexia (<15% perda ponderal) desde início do tratamento; Náusea e/ou êmese e/ou desconforto abdominal necessitando de medicação;	Anorexia (>15% de perda ponderal); Requer sonda enteral ou dieta parenteral; Dor abdominal não controlada; Hematêmese; Alças abdominais distendidas.	Obstrução subaguda ou aguda, íleo paralítico; Hemorragia gastrointestinal com transfusão; Dor abdominal requerendo descompressão ou derivação intestinal.
Trato Gastrointestinal inferior/ Pelve	Aumento da frequência dos hábitos intestinais e ou desconforto retal sem necessidade de medicação.	Diarreia necessitando de medicação; Secreção mucosa sem necessidade do uso de absorventes; Dor retal ou abdominal requerendo medicação.	Diarreia necessitando de suporte parenteral; Descarga de muco ou sangue necessitando de uso de absorventes; Alças abdominais distendidas.	Obstrução aguda ou subaguda; Fístula; Hemorragia gastrointestinal com transfusão; Dor abdominal requerendo descompressão ou derivação.

**Quadro 3** - Classificação de toxicidade aguda por radiação conforme o *Radiation Therapy Oncology Group*

(continuação)

<b>Tecido</b>	<b>Grau 1</b>	<b>Grau 2</b>	<b>Grau 3</b>	<b>Grau 4</b>
Pulmão	Tosse seca ou dispneia aos esforços	Tosse persistente necessitando de medicação	Tosse grave não respondendo a medicação; Dispneia em repouso; evidência de pneumonia;	Insuficiência respiratória grave; Oxigênio contínuo ou ventilação assistida.
Geniturinário	Aumento na frequência urinária, disúria, urgência. Não requer medicação.	Frequência urinária menos frequente que a cada hora; Disúria; Urgência, espasmos na bexiga necessitando de medicação.	Frequência com urgência de hora em hora; Disúria, dor pélvica ou espasmos na bexiga; Hematúria regular com ou sem coágulo.	Hematúria requerendo transfusão; Obstrução da bexiga, ulceração ou necrose.
Coração	Assintomático, porém com evidências no eletrocardiograma, sem outras doenças cardíacas.	Sintomático com alterações em exames e achados de insuficiência cardíaca congestiva ou doença pericárdica sem necessidade de tratamento.	Insuficiência cardíaca congestiva, doença pericárdica, <i>angina pectoris</i> respondendo a terapia	Insuficiência cardíaca congestiva, doença pericárdica, <i>angina pectoris</i> , arritmias que não respondem a medidas não cirúrgicas.
Sistema Nervoso Central (SNC)	Estado Funcional, capaz de trabalhar. Achados neurológicos menores sem necessidade de medicação.	Achados neurológicos suficientes que necessitem de cuidados domiciliares e uso de medicações.	Requer hospitalização devido aos achados neurológicos.	Comprometimento neurológico grave, incluindo paralisia, coma ou mais que 3 convulsões por semana
<b>Hematológicos</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Glóbulos brancos	3,0 - < 4,0	2,0 - < 3,0	1,0 - < 2,0	< 1,0
Plaquetas	75 - 100	50 - < 75	25 - < 50	< 25 ou sangramento eventual
Neutrófilos	1,5 < 1,9	1,0 - < 1,5	0,5 - < 1,0	< 0,5 ou sepse
Hemoglobina/Hematócrito	11 - 9,5 (28% - < 32%)	< 9,5 - 7,5 (< 28%)	< 7,5 - 5,0	(nenhum)

Fonte: Quadro adaptado de Cox *et al.*, 1995

A seguir, são descritos alguns eventos adversos agudos quando radioterapia é voltada para pelve:

- Fadiga: sensação de cansaço físico, mental e emocional. Geralmente surge após algumas semanas do início do tratamento, devido à destruição de células saudáveis, tendendo a piorar conforme a continuidade do tratamento. Tende a desaparecer conforme o término da radioterapia (ASC, 2019).
- Radiodermite: a radiação pode produzir alguns efeitos na pele chamados de radiodermite, que podem se manifestar por rubor, calor, ardência, edema, bolhas, alteração na coloração e queimaduras. O cuidado que a paciente possui com a pele é fundamental. Deve-se utilizar limpeza apenas com água e sabão neutro, não devendo realizar fricção na pele, evitar roupas apertadas, não colocar calor ou frio sobre a área a ser tratada, proteger a área da luz solar (ASC, 2019).
- Diarreia: consiste na evacuação de fezes soltas ou aquosas várias vezes ao dia com ou sem desconforto. A mudança na dieta alimentar pode auxiliar no tratamento desse evento, como a redução da ingestão de alimentos com alto teor em fibras (ASC, 2019).
- Hematúria: caracterizada pela presença de hemácias em quantidade anormal na urina (Bastos *et al.*, 1998).
- Disúria: corresponde à sensação de dor e desconforto, muitas vezes sendo referida como queimação durante o ato de urinar (Maddukuri, 2022).
- Sangramento: classificado como sangramento vaginal ou retal, ocorre devido à reação inflamatória do tecido adjacente ao tumor afetado pela radioterapia (Santos Jr, 2006).

**Quadro 4** - Classificação de toxicidade tardia por radiação conforme o *Radiation Therapy Oncology Group*

(continua)

<b>Tecido</b>	<b>Grau 1</b>	<b>Grau 2</b>	<b>Grau 3</b>	<b>Grau 4</b>
Pele	Atrofia leve; Mudança na pigmentação	Atrofia moderada; Telangiectasia moderada, perda total de cabelo.	Atrofia grave; telangiectasia macroscópica.	Ulceração
Tecido subcutâneo	Fibrose leve; perda de gordura subcutânea	Fibrose moderada; Leve contratura	Fibrose severa e perda de tecido subcutâneo	Necrose
Mucosa	Atrofia leve e ressecamento	Atrofia moderada e telangiectasia; Pouco muco	Atrofia severa com ressecamento completo	Ulceração
Glândulas salivares	Secura da boca leve; Boa resposta ao estímulo	Secura da boca moderada; Resposta ruim ao estímulo	Secura completa da boca; Sem resposta ao estímulo	Fibrose
Medula Espinhal	Síndrome de L'Hermitte leve	Síndrome de L'Hermitte grave	Achados neurológicos no nível ou abaixo da localização tratada	Mono, para ou quadriplegia
Cérebro	Dor de cabeça e/ou letargia leve	Dor de cabeça e/ou letargia moderada	Dor de cabeça severa; disfunção grave do SNC	Coma
Olhos	Catarata assintomática; ulceração da córnea ou ceratite	Catarata sintomática; ulceração da córnea moderada; Retinopatia menor ou glaucoma;	Ceratite grave; retinopatia grave ou deslocamento	Panofalmitite/ Cegueira
Laringe	Rouquidão; leve edema aritenóideo	Edema aritenóideo moderado; condrite	Edema grave; condrite severa	Necrose
Pulmão	Tosse seca; Imagens radiográficas leves	Fibrose ou pneumonite sintomática moderada; febre baixa; Imagens radiográficas irregulares	Fibrose ou pneumonite sintomática grave; alterações radiográficas densas.	Insuficiência Respiratória grave; Oxigênio contínuo; Ventilação assistida
Coração	Taquicardia sinusal; Inversão transitória da onda T e alterações ST; Sintomas leves ou assintomático.	Angina moderada; Pericardite leve; Alterações anormais persistentes de onda T e ST;	Angina severa; derrame pericárdico; pericardite constrictiva; insuficiência cardíaca moderada; alargamento cardíaco; anormalidades eletrocardiográficas	Tamponamento; Insuficiência Cardíaca grave; Pericardite constrictiva grave.
Esôfago	Fibrose leve; Leve dificuldade de engolir sólidos.	Incapaz de ingerir alimentos sólidos; deglutição de alimentos semissólidos;	Fibrose grave; Deglutição de líquidos apenas; odinofagia; dilatação necessária.	Fístula; Necrose
Intestino Delgado/Grosso	Diarreia e/ou dor abdominal leve; Evacuação 5x ao dia; descarga retal leve ou sangramento	Diarreia e dor abdominal moderada; Mais de 5 evacuações ao dia; Muco retal em excesso ou sangramento intermitente	Obstrução ou sangramento necessitando de cirurgia	Fístula; Necrose

**Quadro 4** - Classificação de toxicidade tardia por radiação conforme o *Radiation Therapy Oncology Group*

(continuação)

<b>Tecido</b>	<b>Grau 1</b>	<b>Grau 2</b>	<b>Grau 3</b>	<b>Grau 4</b>
Fígado	Leve lassidão; náusea; dispepsia; função hepática ligeiramente anormal	Sintomas moderados; Testes de função hepática anormais; albumina normal	Insuficiência hepática incapacitante; teste de função hepática anormais; albumina baixa; edema e/ou ascite	Coma hepático; encefalopatia/ Necrose
Rim	Albuminúria transitória; Comprometimento renal leve; ureia 25-35; creatinina 1,5-2,0; depuração de creatinina > 75%	Albuminúria moderada; hipertensão leve; Comprometimento renal moderado; ureia > 36-60; depuração de creatinina 50-74%.	Albuminúria grave; hipertensão grave; anemia persistente; Insuficiência renal grave; ureia >60; creatinina >4,0; depuração de creatinina < 50%	Hipertensão maligna; coma urêmico; ureia >100
Bexiga	Atrofia leve; Hematúria microscópica	Frequência urinária moderada; Telangiectasia generalizada; hematúria macroscópica intermitente	Frequência urinária severa; disúria; Telangiectasia grave; hematúria frequente; redução da capacidade da bexiga (< 150ml)	Necrose; Bexiga contraída (capacidade <100ml); Cistite hemorrágica;
Osso	Assintomático; densidade óssea reduzida	Dor ou sensibilidade moderada; retardo de crescimento; esclerose óssea irregular	Dor intensa ou sensibilidade; Interrupção de crescimento ósseo; esclerose óssea densa.	Necrose; Fratura espongiosa
Articulação	Rigidez articular leve; Limitação leve de movimento	Rigidez articular moderada; Dor intermitente ou moderada; limitação moderada do movimento	Rigidez articular severa; Dor limitando movimento	Necrose; Fixação completa

Fonte: Quadro adaptado de Cox *et al.*, 1995.



Além das alterações citadas no quadro acima, a seguir são descritos alguns eventos adversos tardios específicos do tratamento radioterápico voltado para o CCU:

- Cistite actínica – Cistite causada por radiação, possui como sintoma dor ao urinar e sangue na urina, causada pelo dano no revestimento da bexiga. Acompanha a mulher por toda a vida alternando em remissão e períodos com piora. (Zequir *et al.*, 1997; ACS, 2019; 2020e).
- Retite Actínica – Trata-se de processo inflamatório crônico do reto, acarretando dor e sangramento (ACS, 2020e).
- Dor pélvica tardia – Dor na região pélvica sem evidência de recidiva após três meses ou mais da finalização do tratamento.
- Dispareunia – É a dor durante a relação sexual. O medo de sentir dor já causa tensão na musculatura da pelve, o que acarreta maior dificuldade ainda durante o ato sexual, fazendo com que a mulher apresente sentimentos negativos com relação à atividade sexual (Silva, 2021)
- Fístula vesico-vaginal (FVV) – Consiste em abertura anormal (comunicação) entre a bexiga e a vagina acarretando saída de urina pela vagina (ACS, 2020e).
- Fístula reto-vaginal (FRV) – Trata-se de abertura anormal (comunicação) entre o reto e a vagina, fazendo com que as fezes saiam pela vagina (ACS, 2020e).
- Estenose vaginal – ocorre a partir da formação de tecido cicatricial na vagina, deixando-a mais estreita e curta, com redução da sua elasticidade. Essa condição além de tornar o sexo doloroso, implica em dificultar o exame ginecológico (ACS, 2020e).

O estudo de Barker e colaboradores (2009) observou o seguimento de 3 anos após o tratamento de câncer de colo e verificou que, assim que a radioterapia terminou, sintomas referentes à toxicidade na bexiga e uretra, e dor aumentaram. Após 6 semanas, houve aumento de sintomas decorrentes da toxicidade relacionada aos ovários, ureteres, rins e vagina. Sintomas relacionados ao colo de útero e útero diminuíram 24 meses após o fim do tratamento. Após 36 meses do final do tratamento com radioterapia, sintomas na bexiga e uretra aumentaram significativamente. Esses sintomas foram comparados com os sintomas nesses órgãos antes do início do tratamento radioterápico (Barker *et al.*, 2009).

Após a realização de quimioterapia e radioterapia concomitantes ou radioterapia isolada, é necessário que os profissionais de saúde informem, eduquem e acompanhem as

mulheres sobre as atividades sexuais, devido à probabilidade de ocorrer estenose vaginal e/ou ressecamento, onde a mulher deve utilizar dilatador vaginal, lubrificantes e estrogênio local (CIBULA, *et al.*, 2018).

## 2.8 CÂNCER DE COLO DE ÚTERO E SAÚDE PÚBLICA

A *World Health Organization* (WHO) (2020) se refere ao CCU como a doença que se destaca como uma das maiores falhas de saúde pública do mundo, considerando um fato negligenciado pela comunidade global de saúde nas últimas décadas. O tratamento radioterápico, exclusivo ou associado à quimioterapia, representa uma das principais indicações de terapia para o CCU, tendo correspondido a cerca de 70% das indicações terapêuticas em 2007.

Apresentando-se como tratamento primário, adjuvante, secundário ou paliativo, a radioterapia está envolvida como escolha de tratamento em grande parte das mulheres diagnosticadas com CCU (Delaney *et al.*, 2004; Vidal, 2008), sendo considerada pela WHO o tratamento terapêutico essencial na cura do CCU (2021).

O combate ao CCU possui como um dos pilares principais a prevenção. Além disso, a estratégia de eliminação do CCU no mundo envolve o diagnóstico e tratamento. A tática visa extinguir o CCU como problema de saúde pública, quando a taxa de incidência da doença anual for de 4 casos a cada 100 mil mulheres em todos os países (UICC, 2022).

Entre as metas da estratégia temos a vacinação contra o HPV em 90% das meninas aos 15 anos, 70% das mulheres entre 35 e 45 anos sendo rastreadas com teste de alto desempenho e 90% das mulheres diagnosticadas com a doença receberem tratamento adequado (WHO, 2020b). Canfell e colaboradores (2020), ao avaliarem o impacto de atingir as metas da estratégia de eliminação do CCU por meio de modelagens, estimaram que aumentar a vacinação até 2070 reduziria a mortalidade em 61,7% (61,4-66,1), evitando 4,8 milhões de mortes (4,1-4,8). A ampliação adicional do rastreamento e tratamento para a doença reduziria a mortalidade em 88,9% e evitaria 13,3 milhões de mortes.

O estudo de Silva e colaboradores (2022) observaram, ao analisar a prevalência da vacinação contra o HPV com dados da pesquisa nacional de saúde do escolar de 2019, que 62,9% dos escolares brasileiros foram vacinados para o HPV, sendo a proporção entre o sexo feminino superior que a do sexo masculino (76,1% e 49,1%, respectivamente). Quando analisado o motivo para a não vacinação, 46,8% dos escolares informaram que não tinham conhecimento da necessidade da vacina, 26,7% apontaram outros motivos e 7,7% disseram

possuir medo da reação à vacina. Simões e Nunes (2022) analisaram a cobertura vacinal entre as regiões norte e sudeste baseados no DATASUS-MS, referente aos anos de 2014 e 2015, e observaram que nenhuma das regiões alcançou a meta de 80% de cobertura vacinal, assim como estudo realizado em Brasília que constatou alcance de 72,5% de adesão ao esquema vacinal (Golçalves *et al.*, 2020).

Lane e colaboradores (2018), ao estudarem globalmente sobre a hesitação vacinal, verificaram que as principais justificativas foram referentes ao risco-benefício, com preocupação voltada à eficácia da vacina e efeitos colaterais; falta de conscientização da importância da vacina; e devido à religião, cultura, gênero e questões socioeconômicas relacionadas a vacinas. Quando examinado o motivo conforme a renda do país em 2016, nos países de renda média baixa, renda média alta e alta renda, o risco-benefício foi o motivo mais prevalente. Já nos países de baixa renda, a religião, cultura, gênero e questões socioeconômicas apresentaram maior prevalência.

Em revisão sistemática e metanálise, analisando as barreiras e facilitadores da vacina do HPV em pessoas de 9 a 26 anos, foram constatadas como principais barreiras a falta de conhecimento da doença e da vacina, segurança e eficácia, medo de não conseguir arcar com os custos e discriminação com a vacina do HPV (Zheng *et al.*, 2021).

Ao analisar o conhecimento de adolescentes de escolas públicas no município de Teresina, foi observado que 27,3% dos adolescentes apresentaram conhecimento suficiente e 74,6% apresentaram esquema vacinal adequado. Entre eles, o sexo feminino mostrou mais adesão à vacina contra o HPV (92,7%) que o masculino (46,5%) (Galvão *et al.*, 2022). Com relação aos pais, estudos observam necessidade de estratégias de educação em saúde quanto às informações sobre o HPV e prevenção (Silva, *et al.*, 2018; Matos, *et al.*, 2022).

Em ensaio clínico randomizado, utilizando projetos educativos no grupo de intervenção, Ferreira e colaboradores (2022) observaram que antes da intervenção os dois grupos de sujeitos inseridos na pesquisa apresentavam conhecimento inadequado com relação ao HPV e à vacinação, sendo esse déficit de conhecimento maior no grupo intervenção. Após a aplicação do projeto educativo, o grupo intervenção apresentou conhecimento considerado adequado maior que aquele que não recebeu o projeto ( $p=0,000$ ).

Segundo De Malta e colaboradores (2017), as altas taxas de incidência e mortalidade do CCU em países de média e baixa renda são atribuíveis principalmente à falta de exames citopatológicos cervicais de qualidade.

Para a eliminação do CCU, a WHO (2020) considera ser necessária a criação de ações estratégicas voltadas para melhorar a conscientização da população, fortalecimento dos

sistemas de saúde, expansão da capacidade de trabalho, ampliação da prevenção organizada baseada na população e plataformas de tratamento, além do aceleramento na introdução de tecnologia acessível em algoritmos de triagem e tratamento.

### 3 JUSTIFICATIVA

O câncer do colo do útero (CCU) é reconhecido como um problema de saúde pública tanto em âmbito global quanto no Brasil. É uma doença altamente tratável quando diagnosticada precocemente. No entanto, considerando o rastreamento disponível para a população nas unidades básicas de saúde no Brasil e o número significativo de casos diagnosticados em estádios avançados, torna-se evidente uma lacuna no sistema de saúde pública do país.

Independentemente do estádio do câncer, o tratamento radioterápico desempenha um papel fundamental em várias fases da doença. Quando uma paciente recebe o diagnóstico de câncer do colo de útero, uma das principais preocupações envolve o tratamento quimioterápico e seus potenciais efeitos colaterais. No entanto, assim como a quimioterapia, a radioterapia também apresenta efeitos adversos que frequentemente não recebem a devida atenção na comunicação com o público em geral. Alguns desses eventos podem se manifestar anos após o tratamento, impactando significativamente na qualidade de vida da paciente, independentemente da recuperação completa da doença.

No tratamento do câncer do colo de útero, a toxicidade da radioterapia é direcionada principalmente para a pelve, afetando órgãos adjacentes ao colo de útero. Eventos adversos como cistite actínica, retite actínica, fístula vesico-vaginal e fístula reto-vaginal são apenas alguns exemplos. Esses eventos não apenas requerem exames invasivos e, eventualmente, hospitalização, mas também têm um impacto significativo na autoestima e na rotina diária das pacientes. As mulheres que já lidam com o impacto do diagnóstico e do tratamento do câncer podem se deparar com eventos adversos resultantes da terapia, justamente em um período que deveria ser de celebração após a finalização do tratamento.

Embora algumas associações entre variáveis clínicas e sociodemográficas, e a incidência de eventos adversos na radioterapia para o CCU sejam conhecidas, muitas relações ainda permanecem desconhecidas na literatura. Compreender a relação entre essas variáveis e a ocorrência de eventos adversos permitirá direcionar uma atenção mais eficaz para as pacientes com determinadas características, visando o diagnóstico precoce e a criação de protocolos de acompanhamento específicos. Além disso, proporcionará um enfoque na saúde contínua das mulheres que sobreviveram ao câncer e que, frequentemente, precisam se adaptar a um novo estilo de vida devido aos eventos adversos resultantes do tratamento.

O melhor conhecimento dos efeitos adversos dessa modalidade de terapia do CCU pode reduzir o impacto na vida das pacientes após o tratamento do câncer, o que por sua vez,

permite ter um efeito positivo nas despesas relacionadas a internações em instituições de saúde terciárias que tratam essas complicações. Isso também minimizaria a quantidade de procedimentos invasivos, como exames e cirurgias, que afetam ainda mais as pacientes que já passaram por todo o processo desde o diagnóstico até o tratamento, a expectativa de cura e o surgimento de eventos adversos relacionados à radioterapia.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Descrever as características sociodemográficas e clínicas das mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero no Rio de Janeiro, bem como analisar a relação entre variáveis clínicas e sociodemográficas, e o desenvolvimento de eventos adversos decorrentes da radioterapia em mulheres com câncer de colo de útero, tratadas em unidade de alta complexidade em oncologia do SUS.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características sociodemográficas e clínicas das mulheres diagnosticadas com CCU no estado do Rio de Janeiro, no período de 2014 a 2018.
- Verificar a incidência dos principais eventos adversos agudos e tardios da radioterapia nas mulheres diagnosticadas com CCU, no ano de 2016.
- Analisar a sobrevida livre de eventos adversos agudos e tardios em mulheres que realizaram radioterapia como um dos tratamentos para o CCU, no ano de 2016.
- Estimar o risco entre variáveis clínicas e sociodemográficas e o desenvolvimento de eventos adversos agudos e tardios decorrentes do tratamento radioterápico em mulheres diagnosticadas com CCU, no ano de 2016.

## 5 MÉTODO

A tese foi elaborada a partir de dois estudos descritos a seguir.

### ESTUDO I

Tratou-se de estudo seccional para descrição do perfil epidemiológico das mulheres diagnosticadas com CCU. A coleta foi realizada por meio do integrador, sistema da *web* onde são consolidados os dados dos Registros Hospitalares de Câncer do Brasil (RHC), desenvolvido pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA). O RHC inclui informações como diagnóstico, tratamento e seguimento de casos de câncer, implantado nos hospitais gerais ou especializado. Foram analisadas informações de mulheres a partir de 18 anos, diagnosticadas com CCU e tratadas entre os anos de 2014 e 2018 no estado do Rio de Janeiro.

Foram inseridas no estudo as seguintes variáveis: idade, faixa etária (estratificada em 18 – 29 anos, 30 – 39 anos, 40 – 49 anos, 50 - 59 anos e  $\geq 60$  anos), raça/cor da pele (caracterizada como branca, amarela, parda, preta e indígena), estado conjugal (estratificado em com companheiro e sem companheiro), grau de escolaridade (caracterizado como nenhuma, fundamental incompleto, fundamental completo, nível médio, superior incompleto e superior completo), história familiar de câncer, tabagismo (dividido em nunca, ex-tabagista e sim), etilismo (dividido em nunca, ex-consumidor e sim), ano do diagnóstico, origem do encaminhamento para o hospital (caracterizado como proveniente do SUS, não SUS ou por conta própria), tipo histológico (estratificado em adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso e carcinoma de células escamosas), estadiamento clínico conforme critérios da FIGO 2009, primeiro tratamento realizado, situação da doença ao final do tratamento (estratificado em remissão parcial, remissão completa, doença em progressão, doença estável, óbito e suporte terapêutico oncológico) e motivo para não tratamento (caracterizado em abandono, recusa, complicações, doença avançada, óbito, tratamento realizado fora e outras razões).

### ANÁLISE ESTATÍSTICA ESTUDO I

Os dados foram baixados da plataforma na *web* e analisados por meio do *software* R versão 4.0.3. Foi realizado um tratamento dos dados, conforme os critérios de inclusão do estudo e posteriormente realizadas estratificação das variáveis inseridas no estudo, bem como análise exploratória dos dados por meio de frequências absolutas e relativas além de medidas



de tendência central.

Inicialmente, foi realizada análise univariada a fim de conhecer o perfil epidemiológico das pacientes diagnosticadas com CCU, com base em dados recentes, de 2014 a 2018.

Posteriormente foi aplicada a técnica de análise de Correspondência Múltipla a fim de permitir a identificação de um perfil multivariado e gráfico dos dados analisados.

A Análise de Correspondência Múltipla, uma técnica multivariada de análise estatística não paramétrica, é empregada para investigar associações ou similaridades entre variáveis categóricas ou discretas. Neste contexto, a proximidade geométrica no espaço de representação reflete o grau de associação entre as categorias das variáveis, sendo a proximidade indicativa de maior associação, e a distância indicativa de dissociação.

Essa abordagem possibilita a representação visual das relações mais significativas em um conjunto extenso de variáveis, apresentando os resultados em gráficos que representam as categorias de cada variável. A análise permite a observação das relações entre as categorias com base na distância entre os pontos representativos no gráfico, fornecendo valiosos *insights* sobre as relações intervariáveis em um formato visual e compreensível (Lebart *et al.*, 1984)

A qualidade dos resultados obtidos está relacionada ao percentual de inércia alcançado neste procedimento e que depende das características dos dados em análise. O percentual de inércia expressa o grau da variabilidade total dos dados explicado pelo padrão de associação identificado e representado graficamente. Quanto maior o grau da inércia, mais eficaz é a representação das relações entre as variáveis.

## ESTUDO II

Compreendeu estudo de coorte retrospectiva, onde foi observada a incidência dos principais eventos adversos da radioterapia nas mulheres com CCU, bem como seus diversos fatores clínicos e sociodemográficos associados.

Como população do estudo e critérios de inclusão, foram selecionadas mulheres diagnosticadas com CCU (classificação da CID-10 C53), matriculadas no Instituto Nacional de Câncer no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2016. O diagnóstico foi baseado no estadiamento da FIGO 2009 devido ao período de estudo de interesse. Foram incluídas todas as mulheres diagnosticadas com 18 anos ou mais, nas seguintes situações:

- Diagnosticadas com estadiamento a partir de IB2, que foram submetidas a tratamento combinado com quimioterapia e radioterapia, com ou sem braquiterapia;

- Diagnosticadas com estadiamento inferior a IB2 que foram submetidas à cirurgia radical, mas que ainda assim que tiveram indicação de radioterapia adjuvante;
- Diagnosticadas com estadiamento inferior a IB2 que foram submetidas à laparotomia com intenção de ser realizada cirurgia radical, mas que tiveram o procedimento “abortado” por presença metástase linfonodal no exame de congelação (ou metástase à distância no inventário de cavidade) no pré-operatório. Uma vez abortado o tratamento cirúrgico proposto inicialmente, estes casos foram encaminhados para o mesmo tratamento combinado com quimioterapia e radioterapia, com ou sem braquiterapia;

Foram incluídos todos os casos que compreenderam os seguintes tipos histológicos: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso.

As mulheres que possuíam história prévia de câncer e doença recidivada foram excluídas do estudo.

A coleta de dados foi realizada por meio do Integrador RHC e busca em prontuário físico ou eletrônico das informações não disponíveis no sistema. Os dados foram coletados com base nas evoluções de consulta de seguimento ambulatorial e emergência. Estes dados foram levantados até cinco anos após o término do tratamento completo (ou seja, a braquiterapia), para avaliação do possível desenvolvimento dos eventos adversos pós-radioterapia.

Além das variáveis sociodemográficas e clínicas contidas no estudo I, o estudo II contou com outras variáveis, sendo elas:

Índice de Massa Corporal (IMC): O peso corporal e a altura são aferidos pelo serviço de nutrição e anotados em ficha padronizada durante consulta ambulatorial de rotina, após a mulher ser matriculada. O IMC é obtido pelo cálculo da razão do peso (em quilos) pelo quadrado da altura (em metros). Será classificado em baixo peso ( $<18,5$ ), peso adequado ( $18,5 - 25$ ), sobrepeso ( $25 \leq \text{IMC} < 30$ ) e obesidade ( $\geq 30,0$ ).

Comorbidade: avaliada por meio de uma adaptação do Índice de Comorbidade de Charlson (ICC), índice projetado para permitir o impacto prognóstico de outras doenças crônicas em pessoas com uma doença crônica específica (Charlson *et al.*, 1987). O índice inclui as seguintes comorbidades: infarto agudo do miocárdio (IAM), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença vascular periférica, acidente vascular cerebral (AVC), doença coronariana, demência (déficit cognitivo crônico), doença do tecido conjuntivo, úlcera péptica, doenças do fígado, diabetes mellitus, tumores sólidos, leucemia, linfoma, hemiplegia, doenças do fígado, hematológica, tumor metastático e síndrome da imunodeficiência

adquirida (AIDS). A cada comorbidade é atribuído um ponto de 1 a 6. Os diagnósticos de qualquer tipo de câncer, como descrito nos critérios de exclusão, serão excluídos desse cálculo. As comorbidades serão categorizadas em ausência de comorbidade (ICC =0), médio (ICC=1-2) e alto grau (ICC  $\geq$ 3).

Tipo histológico: refere-se ao tipo de célula da qual é constituído o tumor conforme laudo histopatológico.

Grau de diferenciação histológica: graus 1 e 2 (tumores bem diferenciados e moderadamente diferenciados, respectivamente) ou também chamados de tumores de baixo grau; e grau 3 (tumores mal diferenciados ou de alto grau), conforme os critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia – FIGO (2019).

Estadiamento clínico: refere-se à avaliação da extensão da neoplasia maligna antes do tratamento, para planejamento da terapêutica e elaboração de prognóstico de evolução de doença, baseado nas informações disponíveis no prontuário. Apesar do atual critério da FIGO ser do ano de 2018, nesse estudo foram utilizados os critérios antes da atualização, os de 2009 (FIGO, 2009), o ano de interesse da coleta de dados, 2016. No entanto, foram considerados para o estudo os estádios de IB2 a IVA.

Estadiamento histopatológico: foram consideradas informações constantes no laudo histopatológico da peça cirúrgica nas pacientes que tiverem sido submetidas a cirurgia como tratamento primário, obtidas através do prontuário eletrônico conforme a classificação pela FIGO em 2009.

Realização de QT: foram consideradas informações baseadas nas anotações em prontuário, sendo estratificada em concomitante com a radioterapia ou ausente.

Realização de radioterapia do tipo teleterapia: foram consideradas informações baseadas nas anotações em prontuário. Estratificado em exclusivo ou concomitante com a quimioterapia, sendo registrado o tipo de aparelho utilizado quando informação disponível em prontuário.

Realização de RT do tipo braquiterapia: foram consideradas informações baseadas nas anotações em prontuário. Foi estratificada em exclusiva ou após término da teleterapia.

Data de início da RT: Foi considerado início do tratamento radioterápico a data da primeira aplicação da radiação, sendo ela teleterapia e/ou braquiterapia.

Data de término da RT: Foi considerada a última data da aplicação do tratamento radioterápico, sendo ela teleterapia e/ou braquiterapia.

Número de sessões de RT: Foi utilizado o número de sessões realizadas durante o tratamento radioterápico, em separado da RT externa e da braquiterapia.

Evento agudo da RT: Foi considerado aquele decorrente após o início da radioterapia até 90

dias de seu término, sendo estratificado conforme os órgãos afetados sendo eles: vagina, bexiga, intestino e reto.

Data dos eventos agudos da RT: Foi considerada a data da primeira manifestação do efeito agudo, durante o tratamento radioterápico.

Eventos tardios da RT: Foram considerados aqueles após 90 dias do término do tratamento, sendo estratificados conforme os órgãos afetados, sendo eles: vagina, bexiga, intestino e reto.

Data dos eventos tardios da RT: Foi considerada a data da primeira manifestação do efeito tardio, após o tratamento radioterápico.

Tempo entre a data do início e término da RT: Tempo decorrido entre a data da primeira sessão de teleterapia e a data da última sessão de braquiterapia. Constituinte o tempo do tratamento radioterápico.

Tempo entre o término da teleterapia e o início da braquiterapia: Tempo decorrido entre a data da última sessão de teleterapia e 1ª sessão de braquiterapia.

Tempo entre o início da teleterapia e o 1º evento adverso agudo: Tempo decorrido entre a data da 1ª sessão de teleterapia e o 1º relato de evento adverso agudo registrado no prontuário da paciente.

Tempo entre o início da teleterapia e o 1º evento adverso tardio: Tempo decorrido entre a data da 1ª sessão de teleterapia e o 1º relato de evento adverso tardio registrado no prontuário da paciente.

Quanto aos desfechos do estudo, foram considerados os seguintes eventos adversos agudos com registro em prontuário após início da radioterapia.

Radiodermite: definida como inflamação da pele ocasionada por radiação.

Hematúria: consiste na presença de sangue na urina.

Disúria: constitui sensação de dor e/ou ardência ao urinar relatada.

Diarréia: caracterizada como evacuações com fezes amolecidas ou líquidas que apresentam frequência de mais de uma vez ao dia.

Dor pélvica: considerado qualquer registro de dor na região da pelve.

Sangramento: considerado qualquer relato de sangramento via retal.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA ESTUDO II

Foi realizada análise descritiva e exploratória dos dados com uso de ferramentas como tabelas e gráficos.

Adicionalmente, foi realizada análise bivariada por meio das tabelas de contingência e testes de hipóteses para verificar a proporção das variáveis independentes entre os desfechos eventos adversos, eventos adversos agudos e eventos adversos tardios.

Para avaliar uma possível relação significativa entre as variáveis independentes e o desfecho baseado na proporção da tabela de contingência, foi utilizado o teste de hipótese qui-quadrado de Pearson sob a fórmula

$$\chi^2 = \sum \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

com nível de significância estatística estabelecido em 0,05, que testa a independência das variáveis categóricas.

Em adendo, foram empregadas técnicas de análise de sobrevivência. A análise de sobrevivência tem o objetivo de estudar o tempo a partir de um período inicial até a ocorrência do evento. Esse tempo é nomeado de tempo de falha. Aqueles que até o período de seguimento não desenvolveram o evento ou por algum motivo precisam ser excluídos do estudo são chamados censurados (ECHEVESTE, 1997).

Para a análise de sobrevida global, o evento de interesse foi definido como o desenvolvimento de eventos adversos, tanto agudos quanto tardios. Posteriormente, a probabilidade de sobrevida livre de eventos adversos agudos e tardios foi estimada pelo método de Kaplan-Meier, método estatístico não paramétrico baseado em dados quantitativos, que gera função de distribuição no tempo até o desenvolvimento do evento.

Como os eventos adversos são decorrentes da realização de radioterapia, foi considerada como tempo inicial a data de início da radioterapia de cada mulher inserida no estudo, tanto na análise relacionada aos eventos adversos agudos, quanto na dos eventos adversos tardios. Os sujeitos que não possuíam registro de uma das datas de início ou de fim da radioterapia foram censurados da análise.

Quando realizado modelo de sobrevivência livre de eventos agudos, o tempo final para essa análise foi a data que constou como última de qualquer desenvolvimento de evento adverso agudo, sendo essa data a de 15/11/2017. Após 90 dias do início da radioterapia, nessa análise, essas mulheres foram censuradas. Já o tempo final para análise relacionada aos eventos adversos tardios, foi considerada a data do último evento adverso tardio desenvolvido, constando a data de 10/03/2022. As mulheres que não desenvolveram nenhum evento adverso até a data do acompanhamento foram censuradas. Desta forma, esse estudo analisou os sujeitos da pesquisa num período correspondente a 2.234 dias, até a ocorrência do último evento adverso desenvolvido.

Para realizar a comparação das curvas de sobrevivência, considerando tanto os eventos adversos agudos como os tardios, foi utilizado o teste de log-rank com nível de significância estatístico estabelecido em 0,05.

Após a conclusão desta etapa, as variáveis que exibiram associações estatisticamente significativas na análise de sobrevivência livre de eventos adversos foram identificadas. Em seguida, foi elaborado o modelo de risco proporcional de Cox, a fim de qualificar as significâncias estatísticas de cada covariável separadamente com aquele dado efeito agudo, utilizando a *hazard ratio* (HR). A HR é uma métrica amplamente estabelecida na análise de sobrevivência, e sua aplicação nos permite visualizar de maneira precisa como essas variáveis influenciam a sobrevivência livre de eventos ao longo do tempo, fornecendo dados sobre os riscos associados às diferentes variáveis estudadas.

## ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer, em 30 de dezembro de 2021, conforme a resolução CNS nº466/12 que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, sob o número 5.190.171.

## 6 RESULTADOS

A priori foram apresentados os resultados do estudo I que compreende estudo inicial descrevendo o perfil epidemiológico de mulheres diagnosticadas com CCU de 2014 a 2018 no estado do Rio de Janeiro com dados secundários do RHC. Posteriormente foram apresentados os resultados do estudo II, analisando os eventos adversos do tratamento radioterápico e as variáveis sociodemográficas e clínicas das mulheres diagnosticadas com CCU em 2016.

### 6.1 ESTUDO I

Foram analisados os dados de mulheres com 18 anos ou mais, diagnosticadas com CCU no Estado do Rio de Janeiro do ano de 2014 a 2018, totalizando 3.478 mil mulheres.

A média de idade foi de 47,3 anos, apresentando valor mínimo de 18 anos e máximo de 97 anos, com desvio padrão de 14,4 anos. Foi observada maior proporção do diagnóstico de CCU na faixa etária de 30 a 39 anos (26,4%) (Tabela 1).

A maioria das mulheres declarou possuir cor da pele parda (45,1%), não possuía companheiro (78,7%) e apresentava ensino fundamental incompleto (39,9%). Cerca de 25,6% eram tabagistas, 23,8% eram etilistas e 48,5% tinham histórico de câncer na família (Tabela 1).

Com relação às características relacionadas ao tratamento, a maioria das mulheres foi encaminhada para tratamento por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) (92%). Dos anos de 2014 a 2018, houve maior número de diagnósticos da doença em 2017 (22,9%), seguido por 2016 (21,9%), 2014 (21,1%), 2015 (20,5%) e 2018 (13,6%). O estadiamento clínico mais frequente entre as mulheres foi o III (24,1%) e o tipo histológico foi o carcinoma de células escamosas (61,7%). O tratamento mais realizado foi o radioterápico (48,7%) (Tabela 2).

Entre as 3.478 mil mulheres diagnosticadas com CCU de 2014 a 2018, 53,1% das mulheres apresentaram remissão completa após o final do tratamento (Tabela 2).

Após a condução da análise de correspondência múltipla, foi identificada a presença de dois grupos distintos. O primeiro grupo foi composto por mulheres não idosas, de cor da pele parda, tinham parceiros, foram diagnosticadas nos estádios I e II e apresentaram diferentes tipos histológicos de CCU. O segundo grupo foi formado por mulheres idosas de cor da pele branca e preta, que não tinham parceiros, receberam diagnóstico nos estádios III e IV e tiveram tipos histológicos específicos. (Figura 2). A análise apresentou bom ajuste, com valor de inércia igual a 63,8% (sendo 37,6% devido à Dimensão 1 – eixo horizontal – e 26,2%

devido à dimensão 2 – eixo vertical).

Tabela 1 - Características sociodemográficas das mulheres diagnosticadas com CCU de 2014 a 2018 no Rio de Janeiro

<b>Variáveis</b>	<b>Frequência Absoluta*</b>	<b>%</b>
Grupo etário		
18 – 29 anos	290	8,3
30 – 39 anos	920	26,4
40 – 49 anos	866	24,9
50 – 59 anos	699	20,1
≥ 60 anos	703	20,2
Cor da pele		
Branca	1.404	41,4
Amarela	9	0,3
Parda	1.527	45,1
Preta	425	13,1
Indígena	4	0,1
Estado conjugal		
Com companheiro	1.135	39,7
Sem companheiro	2.248	78,7
Escolaridade		
Nenhuma	122	4,3
Fundamental incompleto	1.139	39,9
Fundamental completo	475	16,6
Nível médio	911	31,9
Superior incompleto	86	3,0
Superior completo	121	4,2
Tabagismo		
Nunca	1.839	64,4
Ex-tabagista	383	13,4
Sim	732	25,6
Consumo de bebida alcoólica		
Nunca	2.023	70,7
Ex-consumidora	156	5,5
Sim	682	23,8
História familiar de câncer		
Não	1.431	51,5
Sim	1.350	48,5

\*Análise realizada com dados disponíveis

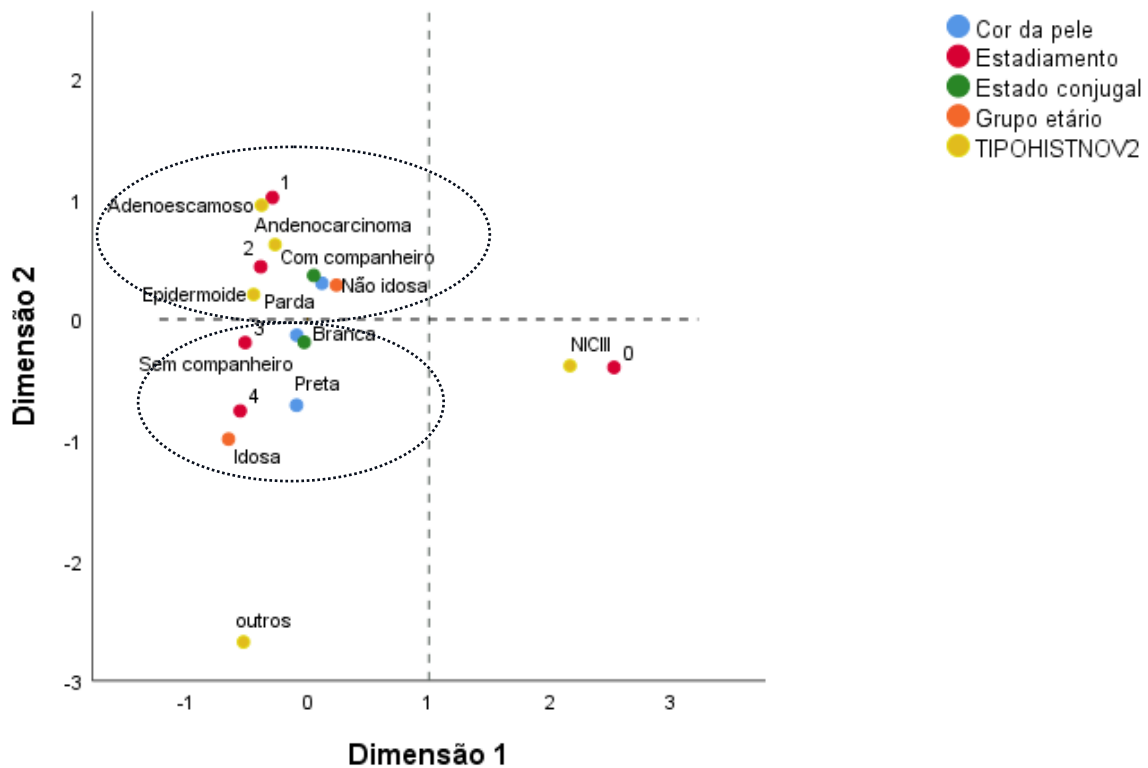


Tabela 2 - Características relacionadas ao tratamento do CCU de mulheres a partir de 18 anos de 2014 a 2018 no Rio de Janeiro

<b>Variáveis</b>	<b>Frequência Absoluta*</b>	<b>%</b>
<b>Origem do encaminhamento</b>		
Não SUS	228	6,6
SUS	3.201	92,7
Conta própria	23	0,7
<b>Variáveis</b>	<b>Frequência Absoluta*</b>	<b>%</b>
<b>Ano do diagnóstico</b>		
2014	735	21,1
2015	714	20,5
2016	761	21,9
2017	796	22,9
2018	472	13,6
<b>Estadiamento</b>		
0 ( <i>in situ</i> )	387	11,1
I	581	16,7
II	791	22,7
III	838	24,1
IV	191	5,5
<b>Tipo Histológico</b>		
Adenocarcinoma	410	15,6
Adenoescamoso	67	2,6
Carcinoma de células escamosas	2.145	81,8
<b>Primeiro tratamento recebido</b>		
Cirurgia	1.261	37,8
Quimioterapia	302	9,1
Radioterapia	1.695	50,8
Outros	67	2,0
<b>Motivo do não tratamento</b>		
Abandono	12	0,8
Recusa	3	0,2
Complicações	2	0,1
Doença avançada, falta de condições clínicas ou outras doenças associadas	270	18,1
Óbito	33	12,7
Tratamento realizado fora	113	7,6
Outras razões	11	0,7
<b>Estado da doença ao final do tratamento</b>		
Remissão parcial	17	0,5
Remissão completa	1.696	53,1
Doença em progressão	167	5,2
Doença estável	630	19,7
Óbito	415	4,8
Suporte terapêutico oncológico	114	3,6

\*Análise realizada com dados disponíveis

Figura 2 - Análise de correspondências múltiplas utilizando as variáveis grupo etário, cor da pele, estado conjugal, estadiamento e tipo histológico.



## 6.2 ESTUDO II

Em 2016, foram diagnosticados e acompanhados no INCA, 421 casos de CCU. Desse casos, 295 mulheres tiveram como um dos tratamentos para o câncer a radioterapia, e após os critérios de exclusão, 267 mulheres participaram da análise.

A média de idade das mulheres inseridas na pesquisa foi de 50 anos, sendo idade mínima de 21 anos e máxima de 92 anos, com desvio padrão de 15,6 anos. O grupo etário de 19 a 59 anos compreendeu 73% da população do estudo.

Entre as características predominantes, observaram-se mulheres não brancas (58,8%), nascimento no estado do Rio de Janeiro (64,4%), até 8 anos de estudo (64,4%), não possuir companheiro (58,2%), não possuir renda fixa (50,7%), nunca ter feito uso de cigarro (56,7%) e bebida alcoólica (62,2%) além de apresentarem histórico de câncer na família (52,7%) (Tabela 3).

Quanto às características relacionadas às comorbidades e ao câncer, 37,3% das mulheres relataram HAS no momento do diagnóstico, 37,7% apresentavam IMC adequado e 31,6%

foram classificadas em pré-obesas. Conforme o escore do ICC 18,3% foram classificadas com baixa comorbidade, 4,2% alta comorbidade e 77,6% ausência de comorbidade. O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma de células escamosas (80,1%), o grau histológico mais prevalente foi o II (68,3%) e o estadiamento no momento do diagnóstico prevaleceu o III (36%) (Tabela 4).

Como primeiro tratamento recebido para o CCU, a realização de RT e QT concomitantes foi o mais frequente (68,6%), 25,8% das mulheres realizaram RT isolada e 4,2% foram submetidas a RT como complemento ao tratamento cirúrgico. Com relação ao local onde a teleterapia foi realizada, 58% das mulheres foram submetidas ao tratamento no INCA. O aparelho de teleterapia mais utilizado foi o Th780c (43,2%) seguido pelo Clinac 600 (30,2%) e a modalidade mais utilizada foi a tridimensional (84%). Entre as usuárias que realizaram teleterapia, 76,8% foram submetidas à braquiterapia (Tabela 4).

Analisando os eventos adversos decorrentes do tratamento radioterápico, 78,9% da população do estudo desenvolveram algum tipo de evento adverso. Os eventos adversos agudos foram observados em 62,9% das mulheres, enquanto os eventos adversos tardios foram observados em 46,6%. Entre os eventos adversos agudos estudados, o mais frequente foi radiodermite (32,6%), seguido por diarreia (29,2%), disúria (17%), dor pélvica (9,1%), sangramento (8,3%) e hematúria (0,8%).

Com relação aos eventos adversos tardios, o mais frequente foi retite actínica (23,2%), seguido por estenose vaginal (14,7%), cistite actínica (6%), FRV (6%), FVV (5,2%), dispareunia (4,8%) e dor pélvica (4,4%) (Tabela 4). Além desses eventos, 3,3% das mulheres relataram sinusorragia como evento adverso tardio.

Ao final do acompanhamento, 56,5% das mulheres inseridas no estudo tinham ido a óbito, 1,1% das mulheres faleceu durante o tratamento radioterápico, 1,4% antes do período de avaliação para o desenvolvimento de evento adverso tardio e em 0,7% ocorreu perda de seguimento por dados faltante em prontuário, principalmente relacionado aos dados do tratamento radioterápico e eventos adversos (Tabela 4).

Analisando o tempo entre a data do diagnóstico e a data do início do primeiro, o tempo mediano de espera foi de 88 dias.

Ao observar as características dos sujeitos conforme o desenvolvimento de eventos adversos, tanto para agudos quanto para tardios, prevaleceram as seguintes características: faixa etária de 18 a 59 anos, raça não branca, com residência no Rio de Janeiro, com até 8 anos de estudo, não possuíam renda fixa e não possuíam companheiro. Prevaleceram as mulheres hipertensas, que apresentavam IMC adequado, com tipo histológico de carcinoma de

células escamosas, grau histológico II, que receberam como primeiro tratamento QT e RT concomitantes, realizaram a teleterapia no INCA, no aparelho theraton 780c, por modalidade tridimensional e foram submetidas à BQT (Tabela 5).

Na análise de associação entre as variáveis do estudo e o desenvolvimento de eventos adversos agudos e tardios, foi observado que mulheres que possuíam até 8 anos de estudo e que não possuíam renda apresentaram maior percentual de eventos agudos (66,9%,  $p=0,042$  e 46,2%,  $p=0,046$  respectivamente). Além disso, ter realizado teleterapia no INCA e utilização de técnica 3D também demonstraram relação com o desenvolvimento de eventos agudos ( $p<0,001$  e  $p=0,017$ ). O diagnóstico da doença em estádios II e III exibiu associação com o desenvolvimento tanto de eventos adversos agudos ( $p=0,046$ ) quanto de eventos tardios ( $p=0,017$ ), assim como ter realizado QT e RT concomitantes ( $p=0,045$  e  $p<0,001$ ). As mulheres que não apresentavam comorbidades obtiveram maior percentual de eventos adversos tardios ( $p=0,046$ ). Ser submetida a BQT apresentou associação com o desenvolvimento de eventos adversos tardios ( $p<0,001$ ) (Tabela 5).

Ao analisar variáveis de desfecho específicas para evento adverso agudo, foi observado que entre as que apresentaram disúria, 81,8% delas realizaram QT e RT concomitantes ( $p=0,008$ ). Entre as que apresentaram diarreia, 68,9% realizaram teleterapia no INCA ( $p=0,039$ ). Nas que desenvolveram sangramento, 63,6% se autodeclararam brancas ( $p=0,046$ ). Entre as mulheres que apresentaram radiodermite, 87,1% realizaram teleterapia no INCA ( $p<0,001$ ) e 45,5% foram submetidas à teleterapia no aparelho Theraton ( $p=0,002$ ) (Tabela 6).

Sobre o desenvolvimento de eventos tardios específicos, entre as mulheres que desenvolveram dispareunia, 66,7% receberam RT e QT concomitantes ( $p<0,001$ ). Com relação à retite actínica, 96,6% foram submetidas à BQT ( $p<0,001$ ). Observando o desenvolvimento de estenose vaginal, 94,6% realizaram BQT, 64,7% apresentaram grau de diferenciação 2 no diagnóstico ( $p=0,017$ ) e 63,2% possuíam como tipo histológico carcinoma de células escamosas ( $p=0,010$ ). Entre as mulheres que desenvolveram FVV, 92,3% se autodeclararam não brancas ( $p=0,027$ ) (Tabela 7).

Ao analisar o tempo mediano entre a data do diagnóstico e a data do início do primeiro tratamento recebido, observamos mediana de 89 dias.

A mediana de duração da teleterapia foi de 40 dias e da radioterapia, isto é, aquelas que realizaram teleterapia e braquiterapia foram de 161 dias. Quando analisado o tempo entre o final da teleterapia e início da braquiterapia, observou-se mediana de 105 dias, aproximadamente uma espera de 4 meses.

Tabela 3 - Características sociodemográficas das mulheres diagnosticadas com CCU em 2016 submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro

Variáveis	Frequência Absoluta (n)*	Frequência Relativa (%) *
<b>Faixa Etária</b>		
19 – 59 anos	195	73
≥ 60 anos	72	27
<b>Raça</b>		
Branca	110	41,2
Não branca	157	58,8
<b>Local de Nascimento</b>		
RJ	172	64,4
Outros Estados	95	35,6
<b>Escolaridade</b>		
Nenhum	15	5,1
Fundamental incompleto	155	52,5
Fundamental completo	38	12,9
Ensino médio	74	25,1
Superior incompleto	4	1,4
Superior Completo	9	3
<b>Anos de estudo</b>		
Nenhum	13	4,9
≤ 8 anos de estudo	172	64,4
> 8 anos de estudo	82	30,7
<b>Renda</b>		
Até 1 salário-mínimo	68	30
> 1 salário-mínimo	32	14,1
Auxílio-doença	12	5,3
Sem renda	115	50,7
<b>Estado Conjugal</b>		
Com companheiro	109	41,8
Sem companheiro	152	58,2
<b>Tabagismo</b>		
Nunca	149	56,7
Ex-tabagista	59	22,4
Sim	55	20,9
<b>Consumo de bebida alcoólica</b>		
Nunca	161	62,2
Ex-consumidora	28	10,8
Sim	70	27
<b>História Familiar</b>		
Sim	137	52,7
Não	115	44,2
Desconhece	8	3,1

\*Análise realizada com dados disponíveis

Tabela 4 - Características clínicas e relacionadas ao tratamento em mulheres diagnosticadas com CCU em 2016, submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Frequência absoluta (n)*	Frequência Relativa (%)*
<b>HAS**</b>		
Sim	87	32,8
Não	178	67,2
<b>Índice Comorbidade de Charlson***</b>		
Ausência de comorbidade	204	77,6
Baixa comorbidade	48	18,3
Alta comorbidade	11	4,2
<b>Classificação do IMC#</b>		
Baixo peso	15	7,8
Adequado	72	37,3
Pré-obesidade	61	31,6
Obesidade	45	23,3
<b>Tipo Histológico</b>		
Adenocarcinoma	31	11,6
Carcinoma de células escamosas	214	80,1
Carcinoma adenoescamoso	9	3,4
Outros	13	4,9
<b>Grau Histológico</b>		
1	17	7,6
2	153	68,3
3	54	24,1
<b>Estadiamento</b>		
I	28	10,5
II	114	42,7
III	196	36
IV	27	10,1
Não especificado	2	0,7
<b>1º Tratamento recebido</b>		
Cirurgia	11	4,2
Radioterapia	68	25,8
Radioterapia e Quimioterapia	181	68,6
Quimioterapia	4	1,5
<b>Teleterapia no INCA###</b>		
Sim	152	58
Não	110	42
<b>Aparelho Teleterapia</b>		
Acelerador Linear não especificado	19	11,2
Clinac 2300	17	10
Clinac 600	51	30,2
TH780C	73	43,2
Trilogy	9	5,3
<b>Modalidade da teleterapia</b>		
Bidimensional	6	3,7
Tridimensional	136	84
IMRT####	20	12,3
<b>Braquiterapia</b>		
Sim	205	76,8
Não	62	23,2
<b>Evento adverso</b>		
Sim	206	78,9
Não	55	21

Tabela 4 - Características clínicas e relacionadas ao tratamento em mulheres diagnosticadas com CCU em 2016, submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

<b>Variáveis</b>	<b>Frequência Absoluta (n)*</b>	<b>Frequência Relativa (%)*</b>
<b>Evento Adverso Agudo</b>		
Sim	166	62,9
Não	98	37,1
<b>Evento Adverso Agudo</b>		
<b>Dor Pélvica</b>		
Sim	24	9,1
Não	240	90,9
<b>Diarreia</b>		
Sim	77	29,2
Não	187	70,8
<b>Radiodermite</b>		
Sim	86	32,6
Não	178	67,4
<b>Disúria</b>		
Sim	45	17
Não	219	82,2
<b>Sangramento</b>		
Sim	22	8,3
Não	242	91,7
<b>Hematúria</b>		
Sim	2	0,8
Não	262	99,2
<b>Eventos Adversos Tardios</b>		
Sim	117	46,6
Não	134	53,4
<b>Eventos Adversos Tardios</b>		
<b>Dor pélvica</b>		
Sim	11	4,4
Não	239	95,6
<b>Dispareunia</b>		
Sim	12	4,8
Não	238	95,2
<b>Retite Actínica</b>		
Sim	58	23,2
Não	192	76,8
<b>Cistite Actínica</b>		
Sim	15	6
Não	235	94
<b>Estenose Vaginal</b>		
Sim	37	14,7
Não	214	85,3
<b>FVV</b>		
Sim	13	5,2
Não	237	94,8
<b>FRV</b>		
Sim	15	6
Não	235	94
<b>Óbito</b>		
Sim	174	59
Não	121	41

Tabela 4 - Características clínicas e relacionadas ao tratamento em mulheres diagnosticadas com CCU em 2016, submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (conclusão)

<b>Variáveis</b>	<b>Frequência Absoluta (n)*</b>	<b>Frequência Relativa (%) *</b>
<b>Perda de Seguimento***</b>		
Sim	14	4,7
Não	281	95,3
<b>Óbito durante o tratamento#</b>		
Sim	4	1,4
Não	291	98,6
<b>Óbito antes da avaliação de eventos tardios##</b>		
Sim	4	1,4
Não	290	98,6
<b>Evento adverso</b>		
Sim	206	78,9
Não	55	21

\*Análise com dados disponíveis; HAS\*\* - Hipertensão Arterial Sistêmica; \*\*\*Classificado em ausência de comorbidades quando escore igual a 0, baixa comorbidade quando escore igual a 1 ou 2 e alta comorbidade quando escore igual a 3 ou mais; IMC# – Índice de Massa Corporal; INCA## – Instituto Nacional de Câncer; IMRT### – *Intensity-Modulated Radiation Therapy*



Tabela 5 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos, agudos e tardios em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Eventos adversos*		p valor	Eventos adversos Agudos*		p valor	Eventos adversos tardios*		p valor
	Não	Sim		Não	Sim		Não	Sim	
<b>Faixa Etária</b>									
18-59 anos	39 (70,9%)	152 (73,8%)		76 (77,6%)	117 (70,5%)		93 (69,4%)	91 (77,8%)	
≥ 60 anos	16 (29,1%)	54 (26,2%)	0,797	22 (22,4%)	49 (29,5%)	0,268	41 (30,6%)	26 (22,2%)	0,176
<b>Raça</b>									
Branca	25 (45,5%)	81 (33,3%)		40 (40,8%)	69 (41,6%)		53 (39,6%)	49 (41,9%)	
Não branca	30 (54,5%)	125 (60,7%)	0,504	58 (59,2%)	97 (58,4%)	1,000	81 (60,4%)	68 (58,1%)	0,806
<b>Local de Nascimento</b>									
Rio de Janeiro	35 (63,6%)	133 (64,6%)		68 (69,4%)	102 (61,4%)		83 (61,9%)	77 (65,8%)	
Outros Estados	20 (36,4%)	73 (35,4%)	1,000	30 (30,6%)	64 (38,6%)	0,242	51 (38,1%)	40 (34,2%)	0,614
<b>Escolaridade</b>									
≤ 8 anos de estudo	35 (63,6%)	132 (64,1%)		58 (59,2%)	111 (66,9%)		86 (64,2%)	75 (64,1%)	
> 8 anos de estudo	14 (25,5%)	67 (32,5%)		31 (31,6%)	51 (30,7%)		40 (29,9%)	37 (31,6%)	
Nenhum	6 (10%)	7 (3,4%)	0,060	9 (9,2%)	4 (2,4%)	<b>0,042</b>	8 (6%)	5 (4,3%)	0,814
<b>Renda</b>									
Até 1 salário-mínimo	16 (34,8%)	52 (29,2%)		20 (24,7%)	48 (33,1%)		40 (35,7%)	27 (26,5%)	
> 1 salário-mínimo	3 (3,5%)	29 (16,3%)		7 (8,6%)	25 (17,2%)		15 (13,4%)	15 (14,7%)	
Auxílio-doença	4 (8,7%)	8 (4,5%)		7 (8,6%)	5 (3,4%)		5 (4,5%)	6 (5,9%)	
Sem renda	23 (50%)	89 (50%)	0,259	47 (58%)	67 (46,2%)	<b>0,046</b>	52 (46,4%)	54 (52,9%)	0,534
<b>Estado Conjugal</b>									
Sem companheiro	34 (64,2%)	116 (57,1%)		58 (61,7%)	92 (56,1%)		83 (63,4%)	61 (53%)	
Com companheiro	19 (35,8%)	87 (42,9%)	0,444	36 (38,3%)	72 (43,9%)	0,455	48 (36,6%)	54 (47%)	0,131
<b>Tabagismo</b>									
Não	34 (61,8%)	112 (55,2%)		54 (55,7%)	94 (57,3%)		74 (55,6%)	66 (56,9%)	
Ex-tabagista	8 (14,5%)	49 (24,1%)		23 (23,7%)	35 (21,3%)		28 (21,1%)	28 (24,1%)	
Sim	13 (23,2%)	42 (20,7%)	0,314	20 (20,6%)	35 (21,3%)	0,906	31 (23,3%)	22 (19%)	0,661
<b>Etilismo</b>									
Não	37 (68,5%)	121 (60,5%)		60 (63,8%)	101 (62%)		83 (63,4%)	68 (59,6%)	
Ex-etilista	4 (7,4%)	23 (11,5%)		9 (9,6%)	18 (11%)		13 (9,9%)	13 (11,4%)	
Sim	13 (24,1%)	58 (28%)	0,509	25 (26,6%)	44 (27%)	0,924	35 (26,7%)	33 (28,9%)	0,831

Tabela 5 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos, agudos e tardios em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Eventos adversos*		p valor	Eventos adversos Agudos*		p valor	Eventos adversos tardios*		p valor
	Não	Sim		Não	Sim		Não	Sim	
<b>HAS</b>									
Não	37 (67,3%)	139 (67,8%)		68 (69,4%)	109 (66,1%)		88 (66,2%)	80 (68,4%)	
Sim	18 (32,7%)	66 (32,2%)	1,000	30 (30,6%)	56 (33,9%)	0,674	45 (33,8%)	37 (31,6%)	0,813
<b>ICC</b>									
Ausência de comorbidade	40 (72,7%)	160 (78,8%)		76 (78,4%)	127 (77,4%)		96 (72,7%)	99 (85,3%)	
Baixa comorbidade	14 (25,5%)	33 (16,6%)		19 (19,6%)	28 (17,1%)		30 (22,7%)	13 (11,2%)	
Alta comorbidade	1 (1,8%)	10 (4,9%)	0,202	2 (2,1%)	9 (5,5%)	0,383	6 (4,5%)	4 (3,4%)	<b>0,046</b>
<b>IMC</b>									
Baixo peso	4 (11,8%)	11 (7%)		4 (6,5%)	11 (8,5%)		10 (11%)	4 (4,2%)	
Adequado	10 (29,4%)	62 (39,5%)		25 (40,3%)	47 (36,2%)		34 (37,4%)	36 (37,9%)	
Pré-obesidade	13 (38,2%)	46 (29,3%)		21 (33,9%)	39 (30%)		27 (29,7%)	32 (33,7%)	
Obesidade	7 (20,6%)	38 (24,2%)	0,487	12 (19,4%)	33 (25,4%)	0,738	20 (22%)	23 (24,2%)	0,365
<b>Tipo Histológico</b>									
Adenocarcinoma	4 (7,3%)	26 (12,6%)		9 (9,2%)	22 (13,3%)		15 (11,2%)	13 (11,1%)	
Carcinoma adenoescamoso	1 (1,8%)	8 (3,9%)		3 (3,1%)	6 (3,6%)		3 (2,2%)	5 (4,3%)	
Carcinoma cels escamosas	49 (89,1%)	161 (78,2%)		81 (82,7%)	130 (78,3%)		108 (80,6%)	95 (81,2%)	
Outros	1 (1,8%)	11 (5,3%)	0,329	5 (5,2%)	8 (4,8%)	0,782	8 (6%)	4 (3,4%)	0,645
<b>Grau Histológico</b>									
1	2 (4,5%)	15 (8,6%)		5 (6%)	12 (8,7%)		9 (8,3%)	8 (7,8%)	
2	29 (65,9%)	121 (69,1%)		56 (67,5%)	95 (68,8%)		68 (62,4%)	76 (74,5%)	
3	13 (29,5%)	39 (22,3%)	0,457	22 (26,5%)	31 (22,5%)	0,654	32 (29,4%)	18 (17,6%)	0,123
<b>Estadiamento</b>									
I	6 (10,9%)	21 (10,2%)		8 (8,2%)	19 (11,4%)		14 (10,4%)	13 (11,1%)	
II	14 (25,5%)	99 (48,1%)		33 (33,7%)	80 (48,2%)		49 (36,6%)	61 (52,1%)	
III	26 (47,3%)	67 (32,5%)		45 (45,9%)	51 (30,7%)		50 (37,3%)	38 (32,5%)	
IV	9 (16,4%)	17 (8,3%)		12 (12,2%)	14 (8,4%)		19 (14,2%)	5 (4,3%)	
Não especificado	0 (0%)	2 (1%)	<b>0,024</b>	0 (0%)	2 (1,2%)	<b>0,046</b>	2 (1,5%)	0 (0%)	<b>0,017</b>

Tabela 5 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos, agudos e tardios em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (conclusão)

Variáveis	Eventos adversos			Eventos adversos agudos			Eventos adversos tardios		
	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor
<b>1º Tratamento recebido</b>									
Cirurgia	0 (0%)	10 (4,9%)		5 (5,2%)	6 (3,7%)		5 (3,8%)	5 (4,3%)	
Quimioterapia	1 (1,9%)	3 (1,5%)		1 (1%)	3 (1,8%)		4 (3%)	0 (0%)	
Radioterapia	24 (44,4%)	42 (20,6%)		34 (35,1%)	33 (20,1%)		47 (35,3%)	16 (13,9%)	
RT e QT concomitantes	29 (53,7%)	149 (73%)	<b>0,002</b>	57 (58,8%)	122 (74,4%)	<b>0,045</b>	77 (57,9%)	94 (81,7%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Teleterapia no INCA</b>									
Não	29 (53,7%)	78 (38,6%)		57 (58,8%)	52 (32,1%)		54 (40,6%)	51 (44,7%)	
Sim	25 (46,3%)	124 (61,4%)	0,066	40 (41,2%)	110 (67,9%)	<b>&lt;0,001</b>	79 (59,4%)	63 (55,3%)	0,599
<b>Aparelho de Teleterapia</b>									
Acelerador linear não especificado	5 (17,2%)	13 (9,6%)		6 (14%)	12 (9,8%)		10 (11,1%)	8 (11,8%)	
Clinac 2300	0 (0%)	16 (11,8%)		2 (4,7%)	14 (11,4%)		6 (6,7%)	9 (13,2%)	
Clinac 600	10 (34,5%)	41 (30,1%)		13 (30,2%)	38 (30,9%)		28 (31,1%)	19 (27,9%)	
Theraton 780c	13 (44,8%)	58 (42,6%)		19 (44,2%)	53 (43,1%)		43 (47,8%)	27 (39,7%)	
Trilogy	1 (3,4%)	8 (5,9%)	0,274	3 (7%)	76(4,9%)	0,683	3 (3,3%)	5 (7,4%)	0,446
<b>Modalidade de teleterapia</b>									
Bidimensional	3 (10,3%)	2 (1,5%)		4 (9,8%)	1 (0,8%)		4 (4,7%)	1 (1,5%)	
Tridimensional	24 (82,8%)	111 (84,7%)		33 (80,5%)	102 (85,7%)		72 (83,7%)	57 (86,4%)	
IMRT	2 (6,9%)	18 (13,7%)	<b>0,034</b>	4 (9,8%)	16 (13,4%)	<b>0,017</b>	10 (11,6%)	8 (12,1%)	0,561
<b>Braquiterapia</b>									
Não	18 (32,7%)	41 (19,9%)		26 (26,5%)	34 (20,5%)		42 (31,3%)	11 (9,4%)	
Sim	37 (67,3%)	165 (80,1%)	0,066	72 (73,5%)	132 (79,5%)	0,327	92 (68,7%)	106 (90,6%)	<b>&lt;0,001</b>

\* Análise realizada com dados disponíveis.

Tabela 6 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos agudos em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Eventos adversos agudos								
	Dor pélvica			Diarreia			Disúria		
	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor
<b>Faixa Etária</b>									
18-59 anos	176 (73,3%)	17 (70,8%)		142 (75,9%)	51 (66,2%)		155 (70,8%)	38 (84,4%)	
≥ 60 anos	64 (26,7%)	7 (29,2%)	0,982	44 (24,1%)	26 (33,8%)	0,143	64 (29,2%)	7 (15,6%)	0,089
<b>Raça</b>									
Branca	102 (42,5%)	7 (29,2%)		74 (39,6%)	35 (45,5%)		93 (42,5%)	16 (35,6%)	
Não branca	138 (57,5%)	17 (70,8%)	0,295	113 (60,4%)	42 (54,5%)	0,456	126 (57,5%)	29 (64,4%)	0,489
<b>Local de Nascimento</b>									
Rio de Janeiro	157 (65,4%)	13 (54,2%)		117(62,6%)	53 (68,8%)		146 (66,7%)	24 (53,3%)	
Outros Estados	83 (34,6%)	11 (45,8%)	0,382	70 (37,4%)	24 (31,2%)	0,409	73 (33,3%)	21 (46,7%)	0,126
<b>Escolaridade</b>									
Até 8 anos de estudo	154 (64,2%)	15 (62,5%)		114 (61%)	55 (71,4%)		143 (65,3%)	26(57,8%)	
> 8 anos de estudo	74 (30,8%)	8 (33,3%)		62 (33,2%)	20 (26%)		64 (29,2%)	18 (40%)	
Nenhum	12 (5%)	1 (4,2%)	0,959	11 (5,9%)	2 (2,6%)	0,219	12 (5,5%)	1 (2,2%)	0,282
<b>Renda</b>									
Até 1 salário-mínimo	58 (28,6%)	10 (43,5%)		46 (28,9%)	23 (32,8%)		53 (29,4%)	15 (36,6%)	
> 1 salário mínimo	29 (14%)	3 (13%)		24 (15,1%)	8 (11,9%)		24 (12,9%)	8 (19,5%)	
Auxílio-doença	11 (5,4%)	1 (4,3%)		10 (6,3%)	2 (3%)		10 (5,4%)	2 (4,9%)	
Sem renda	105 (50,9%)	9 (39,1%)	0,524	79 (49,7%)	36(52,2%)	0,659	98 (53%)	16 (39%)	0,387
<b>Estado Conjugal</b>									
Sem companheiro	136 (58,1%)	14 (58,3%)		105 (57,7%)	45 (59,2%)		126 (59,2%)	24 (53,3%)	
Com companheiro	98 (41,9%)	10 (41,7%)	1,000	77 (42,3%)	31 (40,8%)	0,931	87 (40,8%)	21 (46,7%)	0,580
<b>Tabagismo</b>									
Não	133 (56,1%)	15 (62,5%)		106 (57,6%)	42 (54,5%)		122 (56,2%)	26 (59,1%)	
Ex-tabagista	56 (23,6%)	2 (8,3%)		43 (23,4%)	15 (19,5%)		48 (22,1%)	10 (22,7%)	
Sim	48 (20,3%)	7 (29,2%)	0,195	35 (19%)	20 (26%)	0,426	47 (21,7%)	8 (18,2%)	0,874
<b>Etilismo</b>									
Não	145 (62,2%)	16 (66,7%)		110 (61,1%)	51 (66,2%)		138 (64,8%)	23 (52,3%)	
Ex-etilista	25 (10,7%)	2 (8,3%)		18 (10%)	9 (11,7%)		21 (9,9%)	6 (13,6%)	
Sim	63 (27%)	6 (25%)	0,895	52 (28,9%)	17(22,1%)	0,521	54 (25,4%)	15 (34,1%)	0,295

Tabela 6 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos agudos em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Eventos adversos agudos								
	Dor pélvica		p valor	Diarreia		p valor	Disúria		p valor
	Não	Sim		Não	Sim		Não	Sim	
<b>ICC</b>									
Ausência de comorbidade	186 (78,5%)	17 (70,8%)		139 (75,1%)	64 (84,2%)		165 (76,4%)	38 (84,4%)	
Baixa comorbidade	40 (16,9%)	7 (29,2%)		37 (20%)	10 (13,2%)		41 (19%)	6 (13,3%)	
Alta comorbidade	11 (4,6%)	0 (0%)	0,212	9 (4,9%)	2 (2,6%)	0,271	10 (4,6%)	1 (2,2%)	0,476
<b>IMC</b>									
Baixo peso	14 (8,2%)	1 (4,8%)		9 (6,8%)	6 (10,2%)		12 (8%)	3 (7,1%)	
Adequado	62 (36,3%)	10 (47,6%)		52 (39,1%)	20 (33,9%)		61 (40,7%)	11 (26,2%)	
Pré-obesidade	56 (32,7%)	4 (19%)		42 (31,6%)	18 (30,5%)		46 (30,7%)	14 (33,3%)	
Obesidade	39 (22,8%)	6 (28,6%)	0,510	30 (22,6%)	15 (25,4%)	0,787	31 (20,7%)	14 (33,3%)	0,242
<b>Tipo Histológico</b>									
Adenocarcinoma	29 (12,1%)	2 (8,3%)		23 (12,3%)	8 (10,4%)		24 (11%)	7 (15,6%)	
Carcinoma adenoescamoso	7 (2,9%)	2 (8,3%)		5 (2,7%)	4 (5,2%)		7 (3,2%)	2 (4,4%)	
Carcinoma cels escamosas	191 (76,6%)	20 (83,3%)		153 (81,8%)	58 (75,3%)		176 (80,4%)	35 (77,8%)	
Outros	13 (5,4%)	0 (0%)	0,324	6 (3,2%)	7 (9,1%)	0,151	12 (5,5%)	1 (2,2%)	0,642
<b>Grau Histológico</b>									
1	14 (7%)	3 (15%)		12 (7,6%)	5 (7,9%)		13 (7,1%)	4 (10,3%)	
2	139 (69,2%)	12 (60%)		105 (66,5%)	47 (73%)		123 (67,6%)	28 (71,8%)	
3	48 (23,9%)	5 (25%)	0,415	41 (25,9%)	12 (19%)	0,553	46 (25,3%)	7 (17,9%)	0,547
<b>Estadiamento</b>									
I	22 (9,2%)	5 (20,8%)		20 (10,7%)	7 (9,1%)		20 (9,1%)	7 (15,6%)	
II	103 (42,9%)	10 (41,7%)		75 (40,1%)	38 (49,4%)		91 (41,6%)	22 (48,9%)	
III	88 (36,7%)	8 (33,3%)		73 (39%)	23 (29,9%)		81 (37%)	15 (33,3%)	
IV	25 (10,4%)	1 (4,2%)		19 (10,2%)	7 (9,1%)		26 (11,9%)	0 (0%)	
Não especificado	2 (0,8%)	0 (0%)	0,400	0 (0%)	2 (2,6%)	0,116	1 (0,5%)	1 (2,2%)	0,061

Tabela 6 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos agudos em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Eventos Adversos Agudos								
	Dor pélvica			Diarreia			Disúria		
	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor
<b>1º Tratamento recebido</b>									
Cirurgia	10 (4,2%)	1 (4,2%)		10 (5,4%)	1 (1,3%)		7 (4%)	4 (9,1%)	
Quimioterapia	4 (1,7%)	0 (0%)		2 (1,1%)	2 (2,7%)		1 (0,6%)	1 (2,3%)	
Radioterapia	66 (27,8%)	1 (4,2%)		52 (28%)	15 (20%)		50 (28,2%)	3 (6,8%)	
RT e QT concomitantes	157 (66,2%)	22 (91,7%)	0,065	122 (65,6%)	57 (76%)	0,163	139 (67,2%)	36 (81,8%)	<b>0,008</b>
<b>Teleterapia no INCA</b>									
Não	99 (41,9%)	10 (43,5%)		85 (46,4%)	24 (31,6%)		95 (44,2%)	14 (31,8%)	
Sim	137 (58,1%)	13 (56,5%)	1,000	98 (53,6%)	52 (68,4%)	<b>0,039</b>	120 (55,8%)	30 (68,2%)	0,178
<b>Aparelho de Teleterapia</b>									
Acelerador linear não especificado	16 (10,7%)	2 (12,5%)		13 (11,9%)	5 (8,8%)		15 (11,4%)	3 (8,8%)	
Clinac 2300	16 (10,7%)	0 (0%)		10 (9,2%)	6 (10,5%)		12 (9,1%)	4 (11,8%)	
Clinac 600	42 (28%)	9 (56,2%)		36 (33%)	15 (26,3%)		39 (29,5%)	12 (35,3%)	
Theraton 780c	68 (45,3%)	4 (25%)		43 (39,4%)	29 (50,9%)		59 (44,7%)	13 (38,2%)	
Trilogy	8 (5,3%)	1 (6,2%)	0,141	7 (6,4%)	2 (3,5%)	0,613	7 (5,3%)	2 (5,9%)	0,920
<b>Modalidade de teleterapia</b>									
Bidimensional	5 (3,5%)	0 (0%)		5 (4,8%)	0 (0%)		5 (3,9%)	0 (0%)	
Tridimensional	122 (85,9%)	13 (72,2%)		84 (80,8%)	51 (91,1%)		110 (85,9%)	25 (78,1%)	
IMRT	15 (10,6%)	5 (27,8%)	0,092	15 (14,4%)	5 (8,9%)	0,133	13 (10,2%)	7 (21,9%)	0,120
<b>Braquiterapia</b>									
Não	55 (22,9%)	5 (20,8%)		47 (25,1%)	13 (16,9%)		51 (23,3%)	9 (20%)	
Sim	185 (77,1%)	19 (79,2%)	1,000	140 (74,9%)	64 (83,1%)	0,196	168 (76,7%)	36 (80%)	0,776

\* Análise realizada com dados disponíveis.

Tabela 6 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos agudos em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Eventos adversos agudos								
	Radiodermite			Sangramento			Hematúria		
	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor
<b>Faixa Etária</b>									
18-59 anos	132 (74,2%)	61 (70,9%)		175 (72,3%)	18 (81,8%)		191 (73,2%)	2 (66,7%)	
≥ 60 anos	46 (25,8%)	25 (29,1%)	0,685	67 (27,7%)	4 (18,2%)	0,477	70 (26,8%)	1 (33,3%)	1,000
<b>Raça</b>									
Branca	72 (40,4%)	37 (43%)		95 (39,3%)	14 (63,6%)		108(41,4%)	1 (33,3%)	
Não branca	106 (59,6%)	49 (57%)	0,791	147 (60,7%)	8 (36,4%)	<b>0,046</b>	153 (58,6%)	2 (66,7%)	1,000
<b>Local de Nascimento</b>									
Rio de Janeiro	119 (66,9%)	51 (59,3%)		157 (64,9%)	13 (59,1%)		168 (64,1%)	0 (0%)	
Outros Estados	59 (33,1%)	35 (40,7%)	0,287	85 (35,1%)	9 (40,9%)	0,757	94 (35,9%)	2 (100%)	0,753
<b>Escolaridade</b>									
Até 8 anos de estudo	117 (65,7%)	52 (60,5%)		151 (62,4%)	18 (81,8%)		168 (64,1%)	1 (50%)	
> 8 anos de estudo	50 (28,1%)	32 (37,2%)		78 (32,2%)	4 (18,2%)		81 (30,9%)	1 (50%)	
Nenhum	11 (6,2%)	2 (2,3%)	0,169	13 (5,4%)	0 (0%)	0,161	13 (5%)	0 (0%)	0,821
<b>Renda</b>									
Até 1 salário-mínimo	44 (29,3%)	24 (31,6%)		64 (31,1%)	4 (20%)		68 (30,4%)	0 (0%)	
> 1 salário-mínimo	21 (14%)	11 (14,5%)		31 (15%)	1 (5%)		31 (13,8%)	1 (50%)	
Auxílio-doença	10 (6,7%)	2 (2,6%)		12 (5,8%)	0 (0%)		12 (5,4%)	0 (0%)	
Sem renda	75 (50%)	39 (51,3%)	0,647	99 (48,1%)	15 (75%)	0,120	113 (50,4%)	1 (50%)	0,467
<b>Estado Conjugal</b>									
Sem companheiro	99 (56,9%)	51 (60,7%)		140 (59,3%)	10 (45,5%)		149 (58,2%)	1 (50%)	
Com companheiro	75 (43,1%)	33 (39,3%)	0,654	96 (40,7%)	12 (54,5%)	0,301	107 (41,8%)	1 (50%)	1,000
<b>Tabagismo</b>									
Não	98 (55,7%)	50 (58,8%)		137 (57,3%)	11 (50%)		147 (56,8%)	1 (50%)	
Ex-tabagista	36 (20,5%)	22 (25,9%)		51 (21,3%)	7 (31,8%)		58 (22,4%)	0 (0%)	
Sim	42 (23,9%)	13 (15,3%)	0,240	51 (21,3%)	4 (18,2%)	0,527	54 (20,8%)	1 (50%)	0,531
<b>Etilismo</b>									
Não	109 (63%)	52 (61,9%)		147 (62,6%)	14 (63,6%)		161 (63,1%)	0 (0%)	
Ex-etilista	18 (10,4%)	9 (10,7%)		24 (10,2%)	3 (13,6%)		26 (10,1%)	1 (50%)	
Sim	46 (26,6%)	23 (27,4%)	0,985	64 (27,2%)	5 (22,7%)	0,827	68 (26,7%)	1 (50%)	0,097

Tabela 6 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos, agudos e tardios em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Eventos adversos agudos								
	Radiodermite			Sangramento			Hematúria		
	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor
<b>HAS</b>									
Não	124 (69,7%)	53 (62,4%)		162 (67,2%)	15 (68,2%)		175 (67,3%)	2 (66,7%)	
Sim	54 (30,3%)	32 (37,6%)	0,298	79 (32,8%)	7 (31,8%)	1,000	85 (32,7%)	1 (33,3%)	1,000
<b>ICC</b>									
Ausência de comorbidade	142 (80,2%)	61 (72,6%)		184 (77%)	19 (86,4%)		202 (78%)	1 (50%)	
Baixa comorbidade	30 (16,9%)	17 (20,2%)		45 (18,8%)	2 (9,1%)		45 (17,8%)	1 (50%)	
Alta comorbidade	5 (2,8%)	6 (7,1%)	0,193	10 (4,2%)	1 (4,5%)	0,523	11 (4,2%)	0 (0%)	0,489
<b>IMC</b>									
Baixo peso	10 (7,9%)	5 (7,7%)		15 (8,6%)	0 (0%)		15 (7,9%)	0 (0%)	
Adequado	47 (37%)	25 (38,5%)		67 (38,3%)	5 (29,4%)		71 (37,2%)	1 (100%)	
Pré-obesidade	40 (31,5%)	20 (30,8%)		52 (29,7%)	8 (47,1%)		60 (31,4%)	0 (0%)	
Obesidade	30 (23,6%)	15 (23,1%)	0,998	41 (23,4%)	4 (23,5%)	0,351	45 (24,1%)	0 (0%)	0,642
<b>Tipo Histológico</b>									
Adenocarcinoma	19 (10,7%)	12 (14%)		31 (12,8%)	0 (0%)		31 (11,8%)	0 (0%)	
Carcinoma adenoescamoso	5 (2,8%)	4 (4,7%)		9 (3,7%)	0 (0%)		9 (3,4)	0 (0%)	
Carcinoma cels escamosas	145 (81,5%)	66 (76,7%)		189 (78,1%)	22 (100%)		209 (79,8%)	2 (100%)	
Outros	9 (5,1%)	4 (4,7%)	0,732	13 (5,4%)	0 (0%)	0,110	13 (5%)	0 (0%)	0,918
<b>Grau Histológico</b>									
1	10 (6,9%)	7 (9,1%)		16 (7,8%)	1 (5,9%)		17 (7,7%)	0 (0%)	
2	97 (67,4%)	54 (70,1%)		140 (68,6%)	11 (64,7%)		150 (68,2%)	1 (100%)	
3	37 (25,7%)	16 (20,8%)	0,650	48 (23,5%)	5 (29,4%)	0,844	53 (24,1%)	0 (0%)	0,792
<b>Estadiamento</b>									
I	15 (8,4%)	12 (14%)		22 (9,1%)	5 (22,7%)		27 (10,3%)	0 (0%)	
II	71 (39,9%)	42 (48,8%)		103 (42,6%)	10 (45,5%)		111 (42,4%)	2 (100%)	
III	73 (41%)	23 (26,7%)		91 (37,6%)	5 (22,7%)		96 (36,6%)	0 (0%)	
IV	18 (10,1%)	8 (9,3%)		24 (9,9%)	2 (9,1%)		26 (9,9%)	0 (0%)	
Não especificado	1 (0,6%)	1 (1,2%)	0,173	2 (0,8%)	0 (0%)	0,274	2 (0,8%)	0 (0%)	0,610



Tabela 6 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos, agudos e tardios em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Eventos Adversos Agudos								
	Radiodermite			Sangramento			Hematúria		
	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor
<b>1º Tratamento recebido</b>									
Cirurgia	10 (5,3%)	4 (4,8%)		10 (4,2%)	1 (4,5%)		11 (4,2%)	0 (0%)	
Quimioterapia	2 (1,1%)	3 (3,6%)		3 (1,3%)	1 (4,5%)		4 (1,5%)	0 (0%)	
Radioterapia	53 (27,9%)	17 (20,2%)		61 (25,5%)	6 (27,3%)		66 (25,5%)	1 (50%)	
RT e QT concomitantes	125 (65,8%)	60 (71,4%)	0,170	165 (69%)	14 (63,6%)	0,673	178 (68,7%)	1 (50%)	0,877
<b>Teleterapia no INCA</b>									
Não	98 (56,3%)	11 (12,9%)		103 (43,1%)	6 (30%)		107 (41,6%)	2 (100%)	
Sim	76 (43,7%)	74 (87,1%)	<0,001	136 (56,9%)	14 (70%)	0,366	150 (58,4%)	0 (0%)	0,344
<b>Aparelho de Teleterapia</b>									
Acelerador linear não especificado	16 (18%)	2 (2,6%)		16 (10,6%)	2 (13,3%)		17 (10,3%)	1 (100%)	
Clinac 2300	9 (10,1%)	7 (9,1%)		12 (7,9%)	4 (26,7%)		16 (9,7%)	0 (0%)	
Clinac 600	22 (24,7%)	29 (37,7%)		47 (31,1%)	4 (26,7%)		51 (30,9%)	0 (0%)	
Theraton 780c	37 (41,6%)	35 (45,5%)		68 (45%)	4 (26,7%)		72 (43,6%)	0 (0%)	
Trilogy	5 (5,6%)	4 (5,2%)	0,022	8 (5,3%)	1 (6,7%)	0,181	9 (5,5%)	0 (0%)	0,082
<b>Modalidade de teleterapia</b>									
Bidimensional	4 (4,9%)	1 (1,3%)		5 (3,4%)	0 (0%)		5 (3,1%)	0 (0%)	
Tridimensional	69 (85,2%)	66 (83,5%)		122 (83%)	13 (100%)		135 (84,4%)	0 (0%)	
IMRT	8 (9,9%)	12 (15,2%)	0,267	20 (13,6%)	0 (0%)	0,270	20 (12,5%)	1 (100%)	NaN
<b>Braquiterapia</b>									
Não	40 (22,5%)	20 (23,3%)		56 (23,1%)	4 (18,2%)		60 (22,9%)	0 (0%)	
Sim	138 (77,5%)	66 (76,7%)	1,000	186 (76,9%)	18 (81,8%)	0,790	202 (77,1%)	2 (100%)	1,000

\* Análise realizada com dados disponíveis.

Tabela 7 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos tardios em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Eventos Adversos Tardios*											
	Dor Pélvica			Dispareunia			Retite Actínica			Cistite actínica		
	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	P valor	Não	Sim	p valor
<b>Faixa Etária</b>												
18-59 anos	174 (72,8%)	10 (90,9%)		173 (72,7%)	11 (91,7%)		139 (72,4%)	44 (75,9%)		170 (72,3%)	14 (93,3%)	
≥ 60 anos	65 (27,2%)	1 (9,1%)	0,326	65 (27,3%)	1 (8,3%)	0,263	53 (27,6%)	14 (24,1%)	0,724	65 (27,7%)	1 (6,7%)	0,137
<b>Raça</b>												
Branca	100 (41,8%)	2 (18,2%)		97 (40,8%)	5 (41,7%)		78 (40,6%)	24 (41,4%)		93 (39,6%)	9 (60%)	
Não branca	139 (58,2%)	9 (81,8%)	0,212	141 (59,2%)	7 (58,3%)	1,000	114 (59,4%)	34 (58,6%)	1,000	142 (60,4%)	6 (40%)	0,197
<b>Local de Nascimento</b>												
Rio de Janeiro	154 (64,4%)	5 (45,5%)		150 (63%)	9 (75%)		120 (62,5%)	39 (67,2%)		151 (64,3%)	8 (53,3%)	
Outros Estados	85 (35,6%)	6 (45,5%)	0,338	88 (37%)	3 (25%)	0,594	72 (37,5%)	19 (32,8%)	0,616	84 (35,7%)	7 (46,7%)	0,565
<b>Escolaridade</b>												
Até 8 anos de estudo	155 (64,9%)	5 (45,5%)		154 (64,7%)	6 (50%)		124 (64,6%)	36 (62,1%)		152 (64,7%)	8 (53,3%)	
> 8 anos de estudo	71 (29,7%)	6 (54,5%)		71 (29,8%)	6 (50%)		58 (30,2%)	19 (32,8%)		72 (30,6%)	5 (33,3%)	
Nenhum	13 (5,4%)	0 (0%)	0,190	13 (5,5%)	0 (0%)	0,279	10 (5,2%)	3 (5,2%)	0,933	11 (4,7%)	2 (13,3%)	0,309
<b>Renda</b>												
Até 1 salário mínimo	63 (30,9%)	4 (44,4%)		64 (31,7%)	3 (27,3%)		53 (31,9%)	13 (27,7%)		64 (32,2%)	3 (21,4%)	
> 1 salário mínimo	28 (13,7%)	1 (33,3%)		26 (12,9%)	3 (27,3%)		22 (13,3%)	8 (17%)		26 (13,1%)	3 (21,4%)	
Auxílio-doença	11 (5,4%)	0 (0%)		9 (4,5%)	2 (18,2%)		8 (4,8%)	3 (6,4%)		11 (5,5%)	0 (0%)	
Sem renda	102 (50%)	4 (44,4%)	0,780	103 (51%)	3 (27,3%)	0,084	83 (50%)	23 (48,9%)	0,857	98 (49,2%)	8 (57,1%)	0,554
<b>Estado Conjugal</b>												
Sem companheiro	136 (57,9%)	7 (70%)		139 (59,7%)	4 (33,3%)		115 (60,8%)	28 (50%)		135 (58,7%)	8 (53,3%)	
Com companheiro	99 (42,1%)	3 (30%)	0,664	94 (40,3%)	8 (66,7%)	0,133	74 (39,2%)	28 (50%)	0,196	95 (41,3%)	7 (46,7%)	0,890
<b>Tabagismo</b>												
Não	134 (56,4%)	5 (45,5%)		133 (56,1%)	6 (54,5%)		107 (56%)	33 (57,9%)		132 (56,7%)	7 (46,7%)	
Ex-tabagista	52 (21,9%)	4 (36,4%)		53 (22,4%)	3 (27,3%)		41 (21,5%)	14 (24,6%)		51 (21,9%)	5 (33,3%)	
Sim	51 (21,5%)	2 (18,2%)	0,534	51 (21,5%)	2 (18,2%)	0,918	43 (22,5%)	10 (17,5%)	0,696	50 (21,5%)	3 (20%)	0,582

Tabela 8 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos tardios em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Eventos Adversos Tardios*											
	Dor Pélvica			Dispareunia			Retite Actínica			Cistite actínica		
	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor
<b>Etilismo</b>												
Não	147 (63,1%)	3 (27,3%)		143 (61,1%)	7 (70%)		120 (63,8%)	31 (55,4%)		141 (61,3%)	9 (64,3%)	
Ex-etilista	24 (10,3%)	2 (18,2%)		25 (10,7%)	1 (10%)		19 (10,1%)	6 (10,7%)		25 (10,9%)	1 (7,1%)	
Sim	62 (26,6%)	6 (54,5%)	0,057	66 (28,2%)	2 (20%)	0,836	49 (26,1%)	19 (33,9%)	0,479	64 (27,8%)	4 (28,6%)	0,908
<b>HAS</b>												
Não	158 (66,4%)	10 (90,9%)		159 (67,1%)	9 (75%)		129 (67,5%)	38 (65,5%)		157 (67,1%)	11 (73,3%)	
Sim	80 (33,6%)	1 (9,1%)	0,171	78 (32,9%)	3 (25%)	0,799	62 (32,5%)	20 (34,5%)	0,899	77 (32,9%)	4 (26,7%)	0,829
<b>ICC</b>												
Ausência de comorbidade	185 (78,4%)	9 (81,8%)		184 (78,3%)	10 (83,3%)		145 (76,3%)	49 (86%)		181 (78%)	13 (86,7%)	
Baixa comorbidade	42 (17,8%)	1 (9,1%)		41 (17,4%)	2 (16,7%)		37 (19,5%)	6 (10,5%)		41 (17,7%)	2 (13,3%)	
Alta comorbidade	9 (3,8%)	1 (9,1%)	0,550	10 (4,3%)	0 (0%)	0,759	8 (4,2%)	2 (3,5%)	0,274	10 (4,3%)	0 (0%)	0,627
<b>IMC</b>												
Baixo peso	13 (7,4%)	1 (9,1%)		14 (7,6%)	0 (0%)		11 (8%)	3 (6,4%)		14 (8%)	0 (0%)	
Adequado	67 (38,3%)	3 (27,3%)		69 (39,1%)	1 (11,1%)		54 (39,1%)	15 (31,9%)		68 (38,9%)	2 (18,2%)	
Pré-obesidade	54 (30,9%)	5 (45,5%)		54 (29,9%)	5 (55,6%)		42 (30,4%)	17 (36,2%)		54 (30,9%)	5 (45,5%)	
Obesidade	41 (23,4%)	2 (18,2%)	0,755	40 (22,6%)	3 (33,3%)	0,204	31 (22,5%)	12 (25,5%)	0,775	39 (22,3%)	4 (36,4%)	0,303
<b>Tipo Histológico</b>												
Adenocarcinoma	27 (11,3%)	1 (9,1%)		28 (11,8%)	0 (0%)		20 (10,4%)	8 (13,8%)		27 (12,2%)	1 (6,7%)	
Carcinoma adenoescamoso	8 (3,3%)	0 (0%)		8 (3,4%)	0 (0%)		6 (3,1%)	2 (3,4%)		8 (3,7%)	0 (0%)	
Carcinoma cels escamosas	192 (80,3%)	10 (90,9%)		190 (79,8%)	12 (100%)		156 (81,2%)	46 (79,3%)		189 (79,3%)	13 (86,7%)	
Outros	12 (5%)	0 (0%)	0,774	12 (5%)	0 (0%)	0,392	10 (5,2%)	2 (3,4%)	0,855	11 (4,9%)	1 (6,7%)	0,804
<b>Grau Histológico</b>												
1	16 (8,3%)	0 (0%)		16 (8,1%)	0 (0%)		13 (8,1%)	4 (8,2%)		15 (7,7%)	1 (7,1%)	
2	135 (66,8%)	9 (100%)		135 (68,2%)	9 (75%)		110 (68,3%)	34 (69,4%)		134 (68,4%)	10 (71,4%)	
3	50 (24,9%)	0 (0%)	0,116	47 (23,7%)	3 (25%)	0,590	38 (23,6%)	11 (22,4%)	0,986	47 (24%)	3 (21,4%)	0,971

Tabela 9 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos tardios em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Eventos Adversos Tardios*											
	Dor pélvica			Dispareunia			Retite Actínica			Cistite Actínica		
	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor
<b>Estadiamento</b>												
I	26 (10,9%)	1 (9,1%)		25 (10,5%)	2 (16,7%)		23 (12%)	4 (6,9%)		23 (9,8%)	4 (26,7%)	
II	103 (43,1%)	6 (54,5%)		101 (42,4%)	8 (66,7%)		80 (41,7%)	29 (50%)		103 (43,8%)	6 (40%)	
III	84 (35,1%)	4 (36,4%)		87 (36,6%)	1 (8,3%)		65 (33,9%)	23 (39,7%)		85 (36,2%)	3 (20%)	
IV	24 (10%)	0 (0%)		23 (9,7%)	1 (8,3%)		22 (11,5%)	2 (3,4%)		22 (9,4%)	2 (13,3%)	
Não especificado	2 (0,8%)	0 (0%)	0,818	2 (0,8%)	0 (0%)	0,326	2 (8,1%)	0 (0%)	0,216	2 (0,9%)	0 (0%)	0,270
<b>1° Tratamento recebido</b>												
Cirurgia	10 (4,2%)	0 (0%)		6 (2,6%)	4 (33,3%)		7 (3,7%)	3 (5,2%)		9 (3,9%)	1 (7,1%)	
Quimioterapia	4 (1,7%)	0 (0%)		4 (1,7%)	0 (0%)		4 (2,1%)	0 (0%)		4 (1,7%)	0 (0%)	0,878
Radioterapia RT e QT	61 (25,8%)	1 (9,1%)		62 (26,4%)	0 (0%)		55 (29,1%)	8 (13,8%)		59 (25,3%)	3 (21,4%)	
concomitantes	161 (68,2%)	10 (90,9%)	0,456	163 (69,4%)	8 (66,7%)	<0,001	123 (65,1%)	47 (81%)	0,066	161 (69,1%)	10 (71,4%)	
<b>Teleterapia no INCA</b>												
Não	102 (43,4%)	3 (27,3%)		98 (41,9%)	7 (58,3%)		72 (37,7)	32 (58,2)		102 (44%)	3 (21,4%)	
Sim	133 (56,6%)	8 (72,7%)	0,456	136 (58,1%)	5 (41,7%)	0,410	119 (62,3)	23 (41,8)	0,011	130 (56%)	11 (78,6%)	0,168
<b>Aparelho de Teleterapia</b>												
Acelerador linear não especificado	18 (12,1%)	0 (0%)		17 (11%)	1 (33,3%)		13 (9,9%)	5 (18,5%)		16 (10,9%)	2 (20%)	
Clinac 2300	14 (9,4%)	1 (12,5%)		15 (9,7%)	0 (0%)		11 (8,4%)	4 (14,8%)		14 (9,5%)	1 (10%)	
Clinac 600	43 (28,9%)	3 (37,5%)		46 (29,9%)	0 (0%)		40 (30,5%)	7 (25,9%)		45 (30,6%)	1 (10%)	
Theraton 780c	67 (45%)	3 (37,5%)		68 (44,2%)	2 (66,7%)		60 (45,8%)	10 (37%)		65(44,2%)	5 (50%)	
Trilogy	7 (4,7%)	1 (12,5%)	0,692	8 (5,2%)	0 (0%)	0,565	7 (5,3%)	1 (3,7%)	0,543	7 (4,8%)	1 (10%)	0,625

Tabela 10 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos tardios em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Eventos Adversos Tardios*											
	Dor pélvica			Dispareunia			Retite Actínica			Cistite Actínica		
	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor
<b>Modalidade de teleterapia</b>												
Bidimensional	5 (3,5%)	0 (0%)		5 (3,4%)	0 (0%)		5 (4%)	0 (0%)		5 (3,6%)	0 (0%)	
Tridimensional	121 (85,8%)	7 (70%)		122 (84,1%)	6 (100%)		106 (84,1%)	23 (88,5%)		117 (83,6%)	11 (100%)	
IMRT	15 (10,6%)	3 (30%)	0,168	18 (12,4%)	0 (0%)	0,570	15 (11,9%)	3 (11,5%)	0,582	18 (12,9%)	0 (0%)	0,344
<b>Braquiterapia</b>												
Não	50 (20,9%)	3 (27,3%)		52 (21,8%)	1 (8,3%)		51 (26,6%)	2 (3,4%)		52 (22,1%)	1 (6,7%)	
Sim	189 (79,1%)	8 (72,7%)	0,899	186 (78,2%)	11 (91,7%)	0,450	141 (73,4%)	56 (96,6%)	<0,001	183 (77,9%)	15 (93,3%)	0,274

\* Análise realizada com dados disponíveis

Tabela 11 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos tardios em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Eventos adversos tardios*								
	Estenose Vaginal			Fístula Vesico Vaginal (FVV)			Fístula Reto vaginal (FRV)		
	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor
<b>Faixa Etária</b>									
18-59 anos	157 (73,4%)	27 (73%)		174 (73,4%)	10 (76,9%)		173 (73,6%)	11 (73,3%)	
≥ 60 anos	59 (26,6%)	10 (27%)	1,000	63 (26,6%)	3 (23,1%)	1,000	62 (26,4%)	4 (26,7%)	1,000
<b>Raça</b>									
Branca	87 (40,7%)	15 (40,5%)		101 (42,6%)	1 (7,7%)		96 (40,9%)	6 (40%)	
Não branca	127 (59,3%)	22 (59,5%)	1,000	136 (57,4%)	12 (92,3%)	0,027	139 (59,1%)	9 (60%)	1,000
<b>Local de Nascimento</b>									
Rio de Janeiro	133 (62,1%)	27 (73%)		151 (63,7%)	8 (61,5%)		148 (63%)	11 (73,3%)	
Outros Estados	81 (37,9%)	10 (27%)	0,280	86 (36,3%)	6 (92,3%)	1,000	87 (37%)	4 (26,7%)	0,595

Tabela 12 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos tardios em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Eventos adversos tardios								
	Estenose Vaginal		p valor	Fístula Vesico Vaginal (FVV)			Fístula Reto vaginal (FRV)		
	Não	Sim		Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor
<b>Escolaridade</b>									
Até 8 anos de estudo	138 (64,5%)	23 (62,2%)		149 (62,9%)	11 (84,6%)		147 (62,6%)	13 (86,7%)	
> 8 anos de estudo	65 (30,4%)	12 (32,4%)		75 (31,6%)	2 (15,4%)		75 (31,9%)	2 (13,3%)	
Nenhum	11 (5,1%)	2 (5,4%)	0,963	13 (5,5%)	0 (0%)	0,262	13 (5,5%)	0 (0%)	0,158
<b>Renda</b>									
Até 1 salário-mínimo	62 (33,9%)	5 (16,1%)		62 (30,8%)	5 (41,7%)		63 (31,7%)	4 (28,6%)	
> 1 salário-mínimo	23 (12,6%)	7 (22,6%)		28 (13,9%)	1 (8,3%)		28 (14,1%)	1 (7,1%)	
Auxílio-doença	8 (4,4%)	3 (9,7%)		11 (5,5%)	0 (0%)		15 (5,5%)	0 (0%)	
Sem renda	90 (49,2%)	16 (51,6%)	0,109	100 (49,8%)	6 (50%)	0,720	97 (48,7%)	9 (64,3%)	0,591
<b>Estado Conjugal</b>									
Sem companheiro	126 (60,3%)	18 (48,6%)		138 (59,5%)	5 (38,5%)		132 (57,4%)	11 (73,3%)	
Com companheiro	83 (39,7%)	19 (51,4%)	0,253	94 (40,5%)	8 (61,5%)	0,227	98 (42,6%)	4 (26,7%)	0,346
<b>Tabagismo</b>									
Não	120 (56,6%)	20 (54,1%)		130 (55,3%)	9 (69,2%)		130 (55,8%)	9 (60%)	
Ex-tabagista	45 (21,2%)	11 (29,7%)		56 (23,8%)	0 (0%)		53 (22,7%)	3 (20%)	
Sim	47 (22,2%)	6 (16,2%)	0,455	49 (20,9%)	4 (30,8%)	0,129	50 (21,5%)	1 (3,7%)	0,949
<b>Etilismo</b>									
Não	128 (61,5%)	23 (62,2%)		141 (61%)	9 (69,2%)		139 (60,7%)	11 (73,3%)	
Ex-etilista	22 (10,6%)	4 (10,8%)		25 (10,8%)	1 (7,7%)		25 (10,9%)	1 (6,7%)	
Sim	58 (27,9%)	10 (27%)	0,994	65 (20,9%)	3 (23,1%)	0,835	65 (28,4%)	3 (20%)	0,619
<b>HAS</b>									
Não	145 (68,1%)	23 (62,2%)		158 (66,9%)	10 (76,9%)		158 (67,5%)	10 (66,7%)	
Sim	68 (31,9%)	14 (37,8%)	0,605	78 (33,1%)	3 (23,1%)	0,658	72 (32,5%)	5 (33,3%)	1,000
<b>ICC</b>									
Ausência de comorbidade	165 (77,8%)	30 (83,3%)		182 (77,4%)	12 (100%)		182 (78,1%)	12 (85,7%)	
Baixa comorbidade	38 (17,9%)	5 (13,9%)		43 (18,3%)	0 (0%)		42 (18%)	1 (7,1%)	
Alta comorbidade	9 (4,2%)	1 (2,8%)	0,751	10 (4,3%)	0 (0%)	0,179	9 (3,9%)	1 (7,1%)	0,510

Tabela 13 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos tardios em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (continua)

Variáveis	Eventos adversos tardios								
	Estenose Vaginal			Fístula Vesico Vaginal (FVV)			Fístula Reto vaginal (FRV)		
	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor
<b>IMC</b>									
Baixo peso	13 (8,4%)	1 (3,1%)		14 (8%)	0 (0%)		13 (7,4%)	1 (9,1%)	
Adequado	56 (36,4%)	14 (43,8%)		65 (37,1%)	5 (45,5%)		65 (37,1%)	5 (45,5%)	
Pré-obesidade	52 (33,8%)	7 (21,9%)		57 (32,6%)	2 (18,2%)		58 (32,6%)	2 (18,2%)	
Obesidade	33 (21,4%)	10 (31,2%)	0,300	39 (22,3%)	4 (36,4%)	0,452	40 (22,9%)	3 (27,3%)	0,803
<b>Tipo Histológico</b>									
Adenocarcinoma	21 (9,8%)	7 (18,9%)		28 (11,8%)	0 (0%)		28 (11,9%)	0 (0%)	
Carcinoma adenoescamoso	4 (1,9%)	4 (10,8%)		8 (3,4%)	0 (0%)		8 (3,4%)	0 (0%)	
Carcinoma cels escamosas	179 (83,6%)	24 (64,9%)		190 (80,2%)	12 (92,3%)		188 (80%)	14 (93,3%)	
Outros	10 (4,7%)	2 (5,4%)	0,009	11 (4,6%)	1 (7,7%)	0,487	11 (4,7%)	1 (6,7%)	0,436
<b>Grau Histológico</b>									
1	11 (6,2%)	6 (18,2%)		16 (8%)	0 (0%)		16 (8,1%)	0 (0%)	
2	122 (68,5%)	22 (66,7%)		135 (67,5%)	9 (90%)		133 (67,5%)	11 (84,6%)	
3	45 (25,3%)	5 (15,2%)	0,045	49 (24,5%)	1 (10%)	0,310	48 (24,4%)	2 (15,4%)	0,370
<b>Estadiamento</b>									
I	22 (10,3%)	5 (13,5%)		27 (11,4%)	0 (0%)		27 (11,5%)	0 (0%)	
II	88 (41,1%)	22 (59,5%)		104 (43,9%)	5 (38,5%)		102 (43,4%)	7 (46,7%)	
III	78 (36,4%)	10 (27%)		81 (34,2%)	7 (53,8%)		80 (34%)	8 (53,3%)	
IV	24 (11,2%)	0 (0%)		23 (9,7%)	1 (7,7%)		24 (10,2%)	0 (0%)	
Não especificado	2 (0,9%)	0 (0%)	0,091	2 (0,8%)	0 (0%)	0,544	2 (0,9%)	0 (0%)	0,297
<b>1º Tratamento recebido</b>									
Cirurgia	9 (4,3%)	1 (2,7%)		10 (4,3%)	0 (0%)		10 (4,3%)	0 (0%)	
Quimioterapia	4 (1,9%)	0 (0,0%)		4 (1,7%)	0 (0%)		4 (1,7%)	0 (0%)	
Radioterapia	59 (28%)	4 (10,8%)		60 (25,5%)	2 (16,7%)		59 (25,3%)	3 (21,4%)	
RT e QT concomitantes	139 (65,9%)	32 (86,5%)	0,091	161 (68,5%)	10 (83,3%)	0,697	160 (68,7%)	11 (78,6%)	0,775

Tabela 14 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo eventos adversos tardios em mulheres submetidas à radioterapia em hospital de referência no tratamento para o câncer no Rio de Janeiro (conclusão)

Variáveis	Eventos Adversos Tardios								
	Estenose Vaginal			Fístula Vesico Vaginal (FVV)			Fístula Reto vaginal (FRV)		
	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor	Não	Sim	p valor
<b>Teleterapia no INCA</b>									
Não	90 (42,9%)	15 (40,5%)		99 (42,5%)	6 (46,2%)		100 (43,3%)	5 (33,3%)	
Sim	120 (57,1%)	22 (59,5%)	0,934	134 (57,5%)	7 (53,8%)	1,000	131 (56,7%)	10 (66,7%)	0,627
<b>Aparelho de Teleterapia</b>									
Acelerador linear não especificado	16 (11,6%)	2 (10%)		18 (12%)	0 (0%)		17 (11,7%)	1 (8,3%)	
Clinac 2300	13 (9,4%)	2 (10%)		13 (8,7%)	2 (28,6%)		13 (9%)	2 (16,7%)	
Clinac 600	41 (29,7%)	6 (30%)		45 (30%)	1 (14,3%)		43 (29,7%)	3 (25%)	
Theraton 780c	63 (45,7%)	7 (35%)		67 (44,7%)	3 (42,9%)		65 (44,8%)	5 (41,7%)	
Trilogy	5 (3,6%)	3 (15%)	0,292	7 (4,7%)	1 (14,3%)	0,249	7 (4,8%)	1 (8,3%)	0,882
<b>Modalidade de teleterapia</b>									
Bidimensional	5 (3,8%)	0 (0%)		4 (2,8%)	1 (16,7%)		5 (3,5%)	0 (0%)	
Tridimensional	113 (85%)	16 (84,2%)		124 (85,5%)	4 (66,7%)		119 (84,4%)	9 (90%)	
IMRT	15 (11,3%)	3 (15,8%)	0,606	17 (11,7%)	1 (16,7%)	0,155	17 (12,1%)	1 (10%)	0,810
<b>Braquiterapia</b>									
Não	51 (23,8%)	2 (5,4%)		52 (21,9%)	1 (7,7%)		49 (20,9%)	4 (26,7%)	
Sim	163 (76,2%)	35 (94,6%)	<b>0,020</b>	185 (78,1%)	12 (92,3%)	0,381	186 (79,1%)	11 (73,3%)	0,835

\*Análise realizada com dados disponíveis



Ao analisar o tempo para o desenvolvimento dos eventos adversos, o quadro 5 descreve o período, em dias, dos primeiro e último eventos adversos agudo observado nas mulheres inseridas no estudo.

No início do tratamento radioterápico, a sobrevida livre de diarreia era de 99,6%, reduzindo para 89,5% cerca de duas semanas após o início da radioterapia. No caso do evento agudo de disúria, a sobrevida livre até o terceiro dia após o início do tratamento era de 99,6%, diminuindo para 97% após duas semanas e, posteriormente, para 93,3% após um mês. A dor pélvica demonstrou uma sobrevida livre até o quinto dia após o início do tratamento, reduzindo para 97,4% após cerca de um mês (Figura 3).

Em relação à hematúria, a sobrevida livre foi de 100% até o 118º dia, isto é, cerca de três meses e 18 dias. Já a radiodermite apresentou uma sobrevida livre de 100% até o nono dia, reduzindo progressivamente para 79% após um mês a partir do início da radioterapia. No que diz respeito ao sangramento, a sobrevida livre desse evento foi de 99,6% no quarto dia e de 92,9% após um mês a partir do início do tratamento (Figura 3).

A avaliação da sobrevida de eventos adversos tardios revelou os seguintes resultados: a sobrevida livre de dor pélvica tardia manteve-se em 100% até 4 meses e 5 dias após o início do tratamento. A retite actínica, por sua vez, apresentou uma sobrevida de 100% até 4 meses e 10 dias, diminuindo progressivamente para 80,5% após 2 anos e 8 meses do início do tratamento. Após 4 anos e 8 meses da realização da radioterapia, a sobrevida livre de retite actínica foi de 77,9%.

No caso da FVV, a sobrevida livre de eventos adversos permaneceu em 100% até 5 meses após o tratamento, passando para 96,6% após 1 ano e 4 meses. O desenvolvimento de FVV foi observado na população do estudo até 3 anos e 4 meses após o início da radioterapia. Resultado semelhante foi encontrado para FRV, com uma sobrevida de 94,4% após 3 anos e 4 meses. A estenose vaginal, por sua vez, apresentou uma sobrevida livre de 100% até 5 meses após o início do tratamento, diminuindo para 89,5% após 2 anos e 7 meses e 86,1% após 5 anos e 2 meses, onde o último evento de estenose foi observado. Quanto à dispareunia, a sobrevida livre de 100% foi observada até o 8º mês, reduzindo para 95,5% após 4 anos do tratamento. No que diz respeito à cistite actínica, a sobrevida livre foi de 99,6% aos 9 meses e aos 4 anos reduziu para 94,4% (Figura 4).

**Quadro 5** - Tempo, em dias, do evento adverso agudo observado nas mulheres diagnosticadas com CCU em 2016, tratadas com radioterapia

Evento adverso agudo	Tempo para o início do sintoma
Diarreia	Um dia
Disúria	Três dias
Hematúria	Noventa dias
Sangramento	Quatro dias
Dor pélvica	Cinco dias
Radiodermite	Dez dias

Figura 3 - Análise de sobrevida para o desenvolvimento de eventos adversos agudos após início do tratamento radioterápico

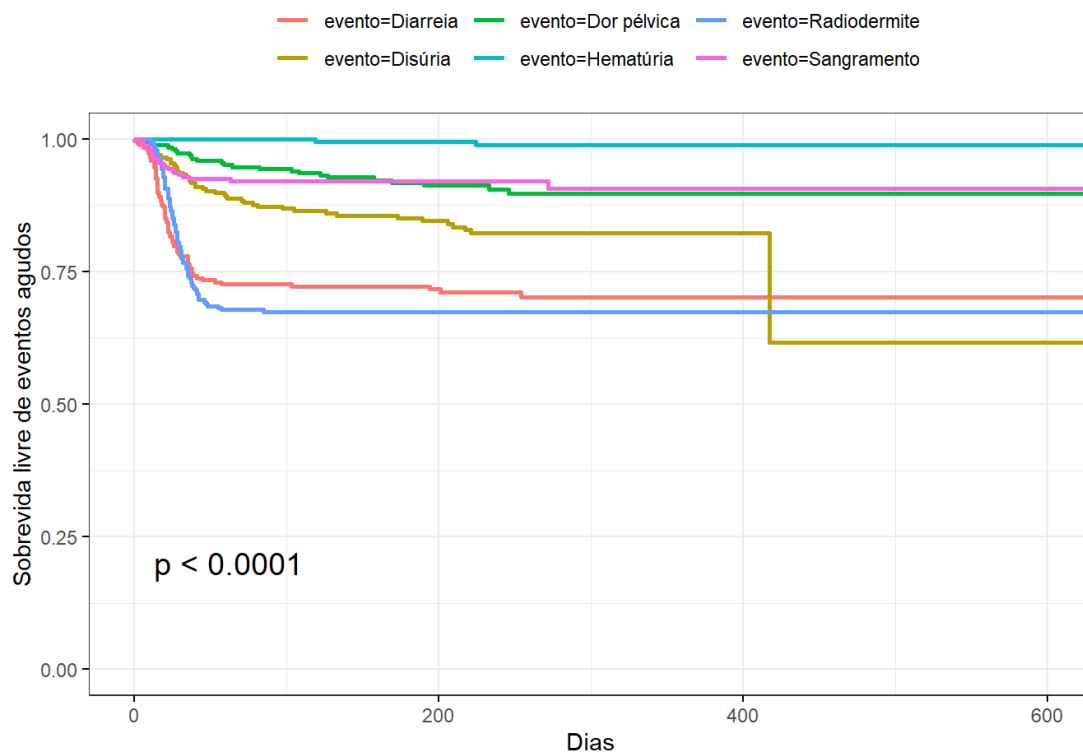
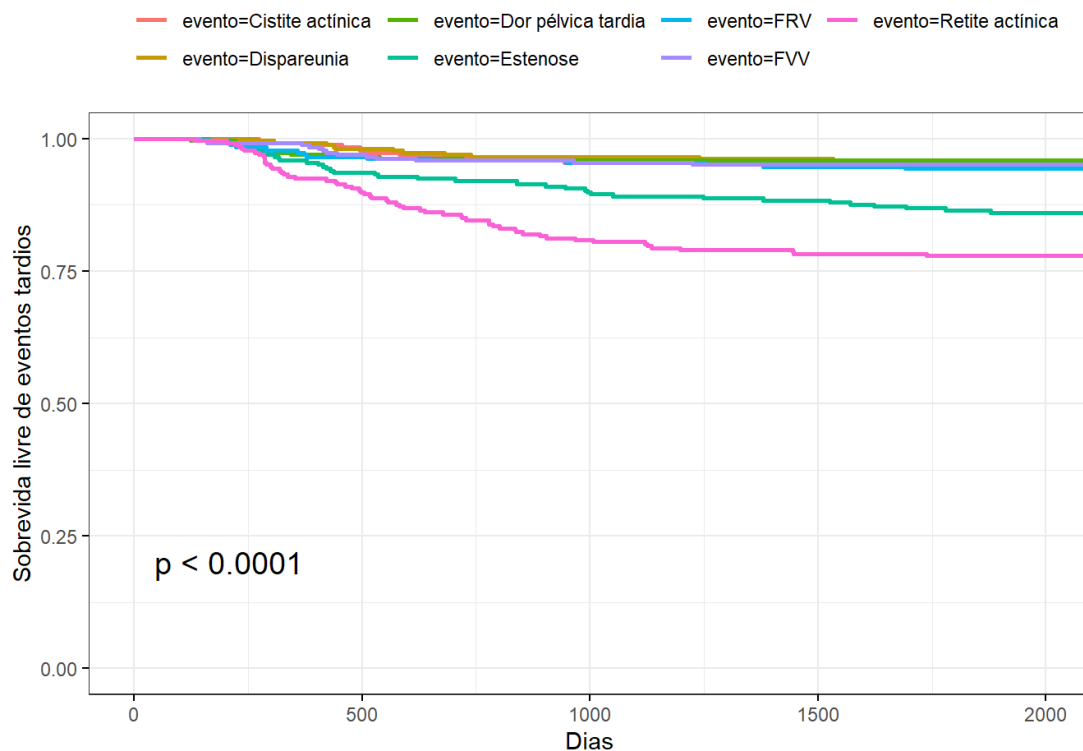


Figura 4 - Análise de sobrevida para o desenvolvimento de eventos adversos tardios após o início do tratamento radioterápico



Ao realizar análise estratificada por determinadas variáveis para cada evento adverso agudo estudado, foi observado que mulheres com diagnóstico já em estágio avançado (IV) apresentaram menor sobrevida livre de diarreia e radiodermite (114 dias,  $p < 0,0001$ ), disúria, dor pélvica, sangramento e hematúria (125 dias,  $p < 0,0001$ ) (Tabelas 8 e 9).

Mulheres mais jovens (18 a 59 anos, na data do diagnóstico da doença) apresentaram menor sobrevida livre de sangramento (231 dias,  $p = 0,0122$ ), hematúria (232 dias,  $p = 0,0442$ ) e radiodermite (238 dias,  $p = 0,0248$ ) (Tabela 9).

A realização de teleterapia no INCA apontou menor sobrevida livre de diarreia (210 dias,  $p < 0,001$ ), disúria (216 dias,  $p < 0,001$ ), sangramento e hematúria (216 dias,  $p = 0,0002$ ), dor pélvica (219 dias,  $p = 0,0003$ ) e radiodermite (231 dias,  $p = 0,0037$ ) (Tabelas 8 e 9).

Aquelas mulheres que iniciaram o tratamento para doença com quimioterapia, apresentaram menor sobrevida livre de radiodermite (114 dias,  $p = 0,0069$ ), sangramento (134 dias,  $p = 0,0006$ ), dor pélvica (136 dias,  $p = 0,0006$ ), hematúria (136 dias,  $p = 0,0007$ ), disúria (139 dias,  $p = 0,0040$ ). As que iniciaram o tratamento com RT evidenciaram menor sobrevida livre de diarreia (141 dias,  $p = 0,0078$ ) (Tabelas 8 e 9).

Não ter realizado BQT demonstrou menor sobrevida livre de diarreia (126 dias,  $p < 0,0001$ ), disúria, hematúria e radiodermite (128 dias,  $p < 0,0001$ ), dor pélvica e sangramento

(129 dias,  $p < 0,0001$ ) (Tabela 8).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as variáveis ICC, aparelho de teleterapia e eventos adversos agudos (Tabelas 8 e 9).

Após ajuste do modelo, foi observado que mulheres idosas possuem 2 vezes o risco de desenvolverem diarreia quando comparadas àquelas de 19 a 59 anos ( $p = 0,0189$ ). Em adendo, o risco de radiodermite reduz 47% conforme o estadiamento avança ( $p = 0,0022$ ) e aumenta 6 vezes quando a teleterapia é realizada no INCA ( $p = 0,0198$ ). Estadiamento avançado também apresentou redução no risco de sangramento em 58%, enquanto ser submetida à RT e QT concomitantes demonstrou redução no risco de sangramento em 47% ( $p = 0,0283$ ) quando comparado ao estágio inicial I (Tabela 10). Não foi encontrada significância estatística entre as demais variáveis e os eventos agudos inseridos no estudo.

Tabela 8 – Análise de sobrevida livre de diarreia, disúria e dor pélvica estratificados para faixa etária, ICC, estadiamento, aparelho de teleterapia, realização de teleterapia no INCA e realização de BQT (continua)

Variáveis	Eventos adversos agudos											
	Diarreia				Disúria				Dor pélvica			
	Não	Sim	Media	p	Não	Sim	Media	p	Não	Sim	Media	p
<b>Faixa etária</b>												
18-59 anos	144	51	231		157	38	236		178	17	234	
> 60 anos	46	26	237	0,174	65	7	240	0,074	65	7	243	0,060
<b>Comorbidade</b>												
Ausência	140	64	235		166	38	241		187	17	240	
Baixa	38	10	145,5		42	6	148		41	7	148	
Alta	9	2	236	0,657	10	1	249,5	0,219	11	0	236	0,195
<b>Estadiamento</b>												
I	21	7	222		21	7	230		23	5	230	
II	76	38	251		92	22	248		104	10	245	
III	73	23	229		81	15	238		88	8	233	
IV	20	7	114	<0,001	27	0	125	<0,001	26	1	125	<0,001
<b>Aparelho</b>												
Acelerador												
linear	14	5	247		16	3	247		17	2	247	
CI2300	11	6	217		13	4	230		17	0	217	
Clinac 600	36	15	219,5		39	12	228		42	9	228	
Th780c	44	29	161		60	13	186		69	4	198	
Trilogy	7	2	223	0,182	7	2	223	0,452	8	1	240,5	0,424
<b>Teleterapia no INCA</b>												
Não	86	24	262		96	14	262		100	10	255	
Sim	100	52	210	<0,001	122	30	216	<0,001	139	13	219	<0,001



Não	99	11	255		104	6	251		108	2	254	
Sim	77	75	231	<b>0,003</b>	138	14	216	<b>&lt;0,001</b>	152	0	216	<b>&lt;0,001</b>

Tabela 9 – Análise de sobrevida livre de radiodermite, sangramento e hematúria estratificado para faixa etária, ICC, estadiamento, aparelho de teleterapia, realização de teleterapia no INCA e realização de BQT (conclusão)

Variáveis	Eventos adversos agudos											
	Radiodermite				Sangramento				Hematúria			
	Não	Sim	Mediana	p	Não	Sim	Mediana	p	Não	Sim	Mediana	p
<b>BQT</b>												
Não	42	20	128		58	4	129,5		62	0	128,5	
Sim	138	67	261	<b>&lt;0,001</b>	187	18	251	<b>&lt;0,001</b>	203	2	251	<b>&lt;0,001</b>
<b>Primeiro tratamento</b>												
Cirurgia	7	4	236		10	1	227		11	0	230	
Quimioterapia	1	3	114		3	1	134		4	0	136,5	
Radioterapia	51	17	192		62	6	153		67	1	153	
Radioterapia e quimioterapia concomitantes	120	61	245	<b>0,006</b>	167	14	241	<b>&lt;0,001</b>	180	1	241	<b>&lt;0,001</b>

Tabela 10 - Análise de Cox entre variáveis independentes e eventos adversos agudos que apresentaram significância estatística

Evento agudo	Variáveis independentes	Coef*	exp(coef)**	se(coef)***	Z#	Pr(> z )###
Diarreia						
	Faixa etária (ref. 19-59 anos)	0,7345	2,0845	0,3130	2,3470	<b>0,0189</b>
Radiodermite						
	Estadiamento (ref. I)	-0,4575	0,6329	0,1497	3,0568	<b>0,0022</b>
	Teleterapia no INCA (ref. não)	1,8351	6,2658	0,7876	2,3300	<b>0,0198</b>
Sangramento						
	Estadiamento (ref. I)	-0,8590	0,4236	0,3449	2,4909	<b>0,0127</b>
	1º tratamento recebido (ref. cirurgia)	-0,6226	0,5365	0,2838	2,1936	<b>0,0283</b>

\*coeficiente; \*\* exponencial do coeficiente; \*\*\* erro padrão; # estatística Z; ###estatística de Z.

Ao analisar o tempo de ocorrência dos eventos adversos, o quadro 6 fornece uma visão abrangente indicando o intervalo entre o primeiro e o último eventos adversos tardios, observados, desenvolvidos pelas participantes do estudo.

Ao ser realizada análise estratificada por determinadas variáveis para cada evento adverso tardio, foi observada diferença estatisticamente significativa entre as curvas quanto ao 1º tratamento recebido, demonstrando menor sobrevida livre de cistite actínica entre as mulheres que iniciaram tratamento com quimioterapia (63 meses), seguido das que foram submetidas a RT e QT concomitantes e RT isolada (67 meses) ( $p < 0,001$ ). Resultados significativos para 1º tratamento ainda foram encontrados para menor sobrevida livre de dispareunia e retite actínica ( $p < 0,001$ ), dor pélvica tardia, FVV e FRV ( $p < 0,001$ ) e estenose vaginal ( $p = 0,001$ ) (Tabelas 11 e 12).

Significância estatística observada ainda na variável ICC, onde mulheres com alta comorbidade apresentaram menor sobrevida livre de retite actínica, quando comparada com as mulheres classificadas com baixa comorbidade (64 e 67 meses respectivamente,  $p = 0,006$ ) (Tabela 11).

Não foram encontradas diferenças estatísticas entre faixa etária, estadiamento, aparelho de teleterapia, realização de teleterapia no INCA e realização de BQT e os eventos adversos tardios estudados (Tabela 11).

Do mesmo modo que na análise de eventos adversos agudos, ajustamos modelos de Cox com variáveis selecionadas por significância estatística com um dado efeito adverso tardio. Neste sentido, observamos que a realização de BQT influencia o desenvolvimento de determinados eventos tardios, sendo este risco de 5 vezes de desenvolver cistite actínica ( $p = 0,0028$ ) e estenose vaginal ( $p < 0,001$ ), 6 vezes de desenvolver FVV ( $p = 0,010$ ) e 13 vezes o desenvolvimento de retite actínica ( $p < 0,001$ ), quando comparado a não realização de BQT. Em contrapartida, a análise demonstrou redução no risco de dor pélvica tardia em 69% ( $p = 0,017$ ) quando comparadas a quem não realizou BQT. O ICC apresentou significância estatística demonstrando que quanto maior a classificação, maior o risco em 9 vezes de desenvolver dispareunia ( $p < 0,001$ ), e quanto menor a classificação, menor o risco em 78% de apresentar dor pélvica tardia ( $p < 0,001$ ). O estadiamento avançado demonstrou aumentar em 2,7 o risco de FVV ( $p < 0,001$ ) e em 1,3 vezes o risco de retite actínica ( $p = 0,023$ ) (Tabela 11). Não houve significância estatística entre as demais variáveis e os eventos tardios estudados.

**Quadro 6** - Primeiro e último tempos observados para o desenvolvimento de evento adverso tardio em mulheres diagnosticadas com CCU em 2016, tratadas com radioterapia

<b>Evento adverso tardio</b>	<b>Tempo para o início do sintoma</b>	<b>Último desenvolvimento do sintoma</b>
Retite actínica	4 meses	58 meses
Dor pélvica	4 meses	24 meses
FVV	5 meses	41 meses
FRV	5 meses	56 meses
Estenose vaginal	5 meses	62 meses
Dispareunia	9 meses	55 meses
Cistite actínica	9 meses	57 meses



Tabela 11 - Análise de sobrevida livre de cistite actínica, dispareunia, dor pélvica tardia e estenose vaginal estratificada para faixa etária, estadiamento, aparelho, teleterapia no INCA, BQT e primeiro tratamento (continua)

Variáveis	Eventos adversos tardios															
	Cistite actínica				Dispareunia				Dor pélvica tardia				Estenose			
	Não	Sim	Mediana	p	Não	Sim	Mediana	p	Não	Sim	Mediana	p	Não	Sim	Mediana	p
<b>Faixa etária</b>																
18-59 anos	181	14	2011.0		184	11	2005.0		185	10	2005.0		168	27	2002.0	
≥ 60 anos	71	1	2024.0	0.387	71	1	2024.0	0.266	71	1	2024.0	0.337	62	10	2024.0	0.143
<b>ICC</b>																
Ausência	191	13	2012.0		194	10	2011.0		195	9	2011.0		174	30	2004.0	
Baixa	46	2	2013.0		46	2	2019.0		47	1	2015.0		43	5	2015.0	
Alta	11	0	1976.0	0.082	11	0	1976.0	0.083	10	1	1978.5	0.142	10	1	1978.5	0.243
<b>Estadiamento</b>																
I	24	4	1993.0		26	2	1993.0		27	1	2004.0		23	5	2011.0	
II	108	6	2023.5		106	8	2017.0		108	6	2011.5		92	22	2002.0	
III	93	3	2015.0		95	1	2023.0		92	4	2019.0		86	10	2015.0	
IV	25	2	1977.0	0.103	26	1	1958.0	0.140	27	0	1977.0	0.100	27	0	1977.0	0.150
<b>Aparelho</b>																
Acelerador linear	17	2	1974.0		18	1	1981.0		19	0	1988.0		17	2	1988.0	
CI2300	16	1	1999.5		17	0	1966.0		16	1	1957.5		15	2	1966.0	
Clinac 600	50	1	1992.5		51	0	1981.0		48	3	1974.0		45	6	1976.0	
Th780c	68	5	2028.5		71	2	2032.0		70	3	2028.5		66	7	2011.0	
Trilogy	8	1	2014.0	0.174	9	0	2023.0	0.219	8	1	2041.5	0.207	6	3	2034.5	0.283
<b>Teleterapia no INCA</b>																
Não	107	3	2022.0		103	7	2012.0		107	3	2012.0		95	15	2011.0	
Sim	141	11	2009.0	0.2615	147	5	2005.0	0.173	144	8	2004.5	0.187	130	22	2002.0	0.284

Tabela 11 - Análise de sobrevida livre de cistite actínica, dispareunia, dor pélvica tardia e estenose vaginal estratificada para faixa etária, estadiamento, aparelho, teleterapia no INCA, BQT e primeiro tratamento (conclusão)

Variáveis	Eventos adversos tardios															
	Cistite actínica				Dispareunia				Dor pélvica tardia				Estenose			
	Não	Sim	Mediana	p	Não	Sim	Mediana	p	Não	Sim	Mediana	p	Não	Sim	Mediana	p
<b>BQT</b>																
Não	61	1	1977.0		61	1	2002.0		59	3	2002.0		60	2	1989.5	
Sim	191	14	2023.0	0.169	194	11	2012.0	0.399	197	8	2012.0	0.336	170	35	2011.0	0.661
<b>Primeiro tratamento</b>																
Cirurgia	10	1	1910.0		7	4	1828.0		11	0	1890.0		10	1	1910.0	
Quimioterapia	4	0	1909.5		4	0	1909.5		4	0	1909.5		4	0	1909.5	
Radioterapia	65	3	2024.0		68	0	2021.0		67	1	2024.0		64	4	2021.0	
Radioterapia e quimioterapia concomitantes	171	10	2015.0	<0,001	173	8	2012.0	<0,001	171	10	2012.0	<0,001	149	32	2009.0	0.001

Tabela 12 - Análise de sobrevida livre de FVV, FRV e retite actínica estratificada para faixa etária, estadiamento, aparelho, teleterapia no INCA, BQT e primeiro tratamento (continua)

Variáveis	Eventos adversos tardios											
	FVV				FRV				Retite actínica			
	Não	Sim	Mediana	p	Não	Sim	Mediana	p	Não	Sim	Mediana	p
<b>Faixa etária</b>												
18-59 anos	185	10	2005.0		184	11	2011.0		150	45	2009.0	
≥ 60 anos	69	3	2024.0	0.366	68	4	2011.0	0.460	58	14	2036.5	0.324

Tabela 12 - Análise de sobrevida livre de FVV, FRV e retite actínica estratificada para faixa etária, estadiamento, aparelho, teleterapia no INCA, BQT e primeiro tratamento (continua)

Variáveis	Eventos adversos tardios											
	FVV				FRV				Retite actínica			
	Não	Sim	Mediana	p	Não	Sim	Mediana	p	Não	Sim	Mediana	p
<b>ICC</b>												
Ausência	192	12	2010.0		192	12	2011.5		154	50	2018.0	
Baixa	48	0	2019.0		47	1	2015.0		42	6	2024.5	
Alta	11	0	1976.0	0.080	10	1	1957.5	0.077	9	2	1939.0	<b>0.006</b>
<b>Estadiamento</b>												
I	28	0	1993.0		28	0	1993.0		24	4	1978.0	
II	109	5	2012.0		107	7	2012.0		84	30	2017.0	
III	89	7	2009.0		88	8	2019.0		73	23	2051.0	
IV	26	1	1960.0	0.066	27	0	1977.0	0.128	25	2	1977.0	0.074
<b>Aparelho</b>												
Acelerador linear	19	0	1988.0		18	1	1981.0		14	5	2006.0	
CI2300	15	2	1949.0		15	2	1966.0		13	4	1939.0	
Clinac 600	50	1	1978.5		48	3	1978.5		44	7	1978.5	
Th780c	70	3	2041.5		68	5	2032.0		63	10	2051.0	
Trilogy	8	1	2014.0	0.280	8	1	2014.0	0.254	8	1	2041.5	0.307
<b>Teleterapia no INCA</b>												
Não	104	6	2011.5		105	5	2012.0		77	33	2012.0	
Sim	145	7	2004.0	0.228	142	10	2004.5	0.212	129	23	2009.0	0.138
<b>BQT</b>												
Não	61	1	2002.0		58	4	1976.5		60	2	2003.5	
Sim	193	12	2011.0	0.335	194	11	2012.0	0.350	148	57	2023.0	0.220

Tabela 12 - Análise de sobrevida livre de FVV, FRV e retite actínica estratificada para faixa etária, estadiamento, aparelho, teleterapia no INCA, BQT e primeiro tratamento (conclusão)

Variáveis	Eventos adversos tardios											
	FVV				FRV				Retite actínica			
	Não	Sim	Mediana	p	Não	Sim	Mediana	p	Não	Sim	Mediana	p
<b>Primeiro tratamento</b>												
Cirurgia	11	0	1890.0	<b>0.0001</b>	11	0	1890.0	<b>0.0001</b>	8	3	1859.0	
Quimioterapia	4	0	1909.5		4	0	1909.5		4	0	1909.5	
Radioterapia	66	2	2021.0		65	3	2018.0		60	8	2029.0	
Radioterapia e quimioterapia concomitante	171	10	2011.0		170	11	2013.5		133	48	2015.0	<b>&lt;0,001</b>

Tabela 13 - Análise de Cox entre variáveis independentes e eventos adversos tardios que apresentaram significância estatística.

<b>Evento tardio</b>	<b>Variáveis independentes</b>	<b>Coef<sup>*</sup></b>	<b>exp(coef)<sup>**</sup></b>	<b>se(coef)<sup>***</sup></b>	<b>Z<sup>#</sup></b>	<b>Pr(&gt; z )<sup>##</sup></b>
Dispareunia						
	ICC (ref. ausência)	2,2006	9,0301	0,6474	3,3992	<b>0,0007</b>
Dor pélvica tardia						
	ICC (ref. ausência)	-1,5172	0,2193	0,4477	-3,3887	<b>0,0007</b>
	BQT (ref. não)	-1,1898	0,3043	0,5009	-2,3756	<b>0,0175</b>
Cistite actínica						
	BQT (ref. não)	1,6328	5,1180	0,7448	2,1923	<b>0,0284</b>
Estenose vaginal						
	BQT (ref. não)	1,7167	5,5663	0,4573	3,7539	<b>0,0002</b>
FVV						
	Estadiamento (ref. I)	1,0181	2,7678	0,3007	3,3854	<b>0,0007</b>
	BQT (ref. não)	1,7913	5,9970	0,6990	2,5625	<b>0,0104</b>
Retite actínica						
	Estadiamento (ref. I)	0,3303	1,3914	0,1458	2,2656	<b>0,0235</b>
	BQT (ref. não)	2,5950	13,3971	0,5369	4,8337	<b>0,0000</b>

\* coeficiente; \*\* exponencial do coeficiente; \*\*\* erro padrão; # estatística Z; ## estatística de Z.

## 7 DISCUSSÃO

Com relação às variáveis sociodemográficas nos estudos apresentados, observou-se que tanto no estudo de 2016 quanto no que abrangeu o período de 2014 a 2018, o perfil epidemiológico não apresentou mudanças significativas. O percentual de mulheres diagnosticadas com CCU ainda é maior entre aquelas na faixa etária de 18 a 59 anos, que se autodeclararam não brancas, que possuem até 8 anos de estudo, estão sem companheiro, não são tabagistas, não são etilistas, possuem estadiamento classificado como II ou III no diagnóstico, e envolvem RT como primeiro tratamento.

De acordo com o estudo de Abyn *et al.* (2020), em 2018 a taxa de incidência específica por idade do CCU inicia seu aumento a partir dos 25 anos. Nos países com alto desenvolvimento humano, a incidência atinge seu ápice por volta dos 40 anos, enquanto nas nações com baixo desenvolvimento, as taxas de incidência continuam a aumentar até as faixas etárias de 55 a 69 anos. No mesmo estudo, a idade média no momento do diagnóstico da doença foi de 53 anos, uma semelhança com a pesquisa que abrangeu 149 mulheres no período de 2008 a 2009 (Fernandes e Kimura, 2010). Por sua vez, o estudo de Seo *et al.* (2018) relatou que, das 2.466 mulheres diagnosticadas com CCU e submetidas à radioterapia em 2015, houve uma prevalência significativa na faixa etária de 50 a 59 anos.

Segundo Favaro *et al.* (2019), ao analisarem 936 mulheres diagnosticadas com CCU entre 2000 e 2013, observou-se uma média de idade de 48,8 anos. Em um estudo de Thuler *et al.* (2012) que investigaram o perfil de mulheres diagnosticadas com CCU, foi notada uma predominância de casos em mulheres com menos de 50 anos de idade.

Apesar da média de idade variar em torno de 50 anos no presente estudo, a faixa etária com maior percentual foi a de 30 a 39 anos. Em relação ao estudo de Vaz *et al.* (2020), focado no perfil epidemiológico do câncer de colo de útero em Tocantins, constatou-se que 50,3% dos diagnósticos ocorreram em mulheres entre 30 e 44 anos. Em uma análise de 906 casos provenientes de um hospital terciário de referência no tratamento do câncer entre 2000 e 2013, Favaro *et al.* (2019) identificaram que 24% das mulheres foram diagnosticadas fora da faixa etária recomendada pelo programa de rastreamento do Ministério da Saúde (MS). Bueno *et al.* (2020) relacionaram essa tendência a fatores comportamentais, como múltiplos parceiros sexuais, que tornam as mulheres jovens mais suscetíveis ao HPV, resultando em maior prevalência da doença em comparação com a faixa etária acima de 35 anos.

No período compreendido entre 2016 e 2021, foram diagnosticados no Brasil 15.489 casos de neoplasias do colo de útero na faixa etária de 25 a 29 anos, 10.245 casos na faixa de

20 a 24 anos e 3.059 casos na faixa de 15 a 19 anos. Entre as mulheres de 25 a 29 anos, prevaleceram os casos de NIC I, seguidos pelo NIC III (Lima *et al.*, 2021). Esses estudos podem indicar uma possível mudança no perfil da doença nas próximas décadas, reforçando a importância de que mulheres jovens que já iniciaram atividade sexual estejam atentas à prevenção do câncer de colo de útero (De Oliveira, 2022).

Quanto à situação conjugal, os estudos variam entre possuir companheiro e não possuir companheiro, no entanto, essa variação é pequena. No período de 2000 a 2009, Thuler *et al.* (2012) constataram que 51,5% das mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero (CCU) eram casadas. Por sua vez, Guedes *et al.* (2005) identificaram que, de 2000 a 2002, 56,7% das mulheres submetidas a tratamento para o CCU em um hospital oncológico no Ceará possuíam companheiro. Por outro lado, 48,3% das mulheres com a doença eram solteiras no estudo realizado em 2009 por Fonseca *et al.* (2010), e 41,90% no estudo de Silva *et al.* (2018b).

Assim como o presente estudo, outros autores corroboram o baixo nível de escolaridade das mulheres e o diagnóstico de câncer de CCU, assim como possuir baixa renda (Fernandes; Kimura, 2010; Ribeiro *et al.*, 2015; Soares *et al.*, 2016; Favaro *et al.*, 2019; Fonseca *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2021b). Sperandio *et al.* (2012), assim como o presente estudo, observaram um percentual maior de mulheres com até 8 anos de estudo entre aquelas que realizaram cirurgia e/ou radioterapia para o tratamento do CCU.

O baixo grau de instrução pode estar relacionado à dificuldade no entendimento do conhecimento sobre a doença, fatores de risco, prevenção e detecção precoce, sendo necessárias estratégias voltadas para essa população específica, a fim de facilitar a adesão a essas medidas (Favaro *et al.*, 2019). Costa *et al.* (2019) determinaram que a infecção por HPV do tipo 18 possui forte relação com níveis de escolaridade abaixo de 3 anos, além de mulheres negras e do tipo histológico adenocarcinoma.

O presente estudo identificou um maior percentual de ausência de comorbidades entre as participantes, o que está alinhado com os achados de outros estudos. Um estudo anterior que investigou 226 mulheres diagnosticadas com CCU e submetidas a tratamento com radioterapia no período de 2006 a 2008 no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC) também constatou um nível significativamente menor de comorbidades entre as pacientes (Fernandes; Kimura, 2010). Além disso, nossa pesquisa evidenciou uma alta prevalência de mulheres que não faziam uso de álcool e tabaco assim como outros autores (Fernandes; Kimura, 2010).

No que se refere ao estadiamento clínico, assim como nos estudos apresentados, os estádios II e III têm se mostrado os mais prevalentes entre as mulheres diagnosticadas com a neoplasia (Guedes *et al.*, 2005; Thuler *et al.*, 2012; Ribeiro *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2018b; Donaire *et al.*, 2021). Entretanto, no estudo I, constatou-se que em 20,93% dos prontuários das mulheres não havia informações disponíveis acerca de estadiamento. Essa lacuna também foi observada no estudo conduzido por Thuler e colaboradores (2012), que abrangeu o período de 2000 a 2009, e ressaltou a importância de registrar essa informação nos prontuários, a fim de facilitar a avaliação do tipo da abordagem terapêutica apropriada.

Conforme os resultados obtidos neste estudo, que analisou o intervalo de anos entre 2014 e 2018, persiste a recorrência da falta de preenchimento desse campo nos prontuários das pacientes com câncer de colo de útero, mesmo sendo um item considerado de preenchimento obrigatório. Torna-se imperativa a conscientização dos profissionais médicos sobre a necessidade de registrar adequadamente o estágio do câncer, visto que tal prática contribui não somente para pesquisas científicas, mas também para o planejamento estratégico em saúde e a avaliação da qualidade da assistência prestada (INCA, 2010).

A presença de mulheres autodeclaradas não brancas e o tipo histológico mais frequente como o carcinoma de células escamosas são consistentes com os achados de vários outros estudos (Guedes *et al.*, 2005; Fonseca *et al.*, 2010; Thuler *et al.*, 2012; Ribeiro *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2018b; Favaro *et al.*, 2019; Sardinha *et al.*, 2021). É importante ressaltar que esse tipo histológico é responsável pela grande maioria dos casos de câncer de colo de útero, presente em cerca de 90% dos diagnósticos (INCA, 2022c).

Quase 50% dos pacientes oncológicos são submetidos a tratamento radioterápico em algum momento ao longo da trajetória da doença, inclusive aqueles diagnosticados em estádios mais avançados (III e IV) (Ayoub, 2000; UICC, 2016). Estudo realizado na Coreia do Sul apontou o câncer de colo de útero (CCU) entre os cinco tipos de câncer mais comuns que receberam tratamento radioterápico durante o período de 2011 a 2015 (Young-Seok *et al.*, 2018). Ao analisar a epidemiologia do câncer de colo de útero de 2000 a 2002 em um hospital de referência, Guedes *et al.* (2005) observaram que a radioterapia foi o tratamento mais frequentemente aplicado, correspondendo a 39,7% dos casos. Por outro lado, um estudo diferente mostrou que o tratamento mais frequente consistiu na combinação de radioterapia e quimioterapia concomitantes (37,5%), seguido por cirurgia em conjunto com radioterapia e quimioterapia (16,6%), além da radioterapia isolada (10,7%) (Ribeiro *et al.*, 2015). Conforme destacado por Touboul *et al.* (2014), o tratamento predominante decorre do diagnóstico tardio, sendo a estratégia terapêutica primordial a combinação de quimioterapia (QT) com



radioterapia (RT). No âmbito deste estudo, observou-se que 76,8% das mulheres submeteram-se à BQT. Outra investigação conduzida por Bessa (2019) no Hospital do Câncer de São Paulo em 2016 constatou que 87% das 86 mulheres analisadas receberam BQT. Essas pesquisas evidenciam, assim como nosso estudo, a relevância da radioterapia no tratamento do câncer de colo de útero.

Acerca da evolução da doença ao final do tratamento, no âmbito do presente estudo, realizado entre 2014 e 2018, constatou-se que 53,1% das mulheres alcançaram remissão completa. Achados corroborados por Thuler *et al.* (2012) que analisaram o perfil de mulheres diagnosticadas com CCU no Brasil durante o intervalo de 2000 a 2009, encontraram percentual mais elevado de mulheres em remissão completa da doença (41,9%). Em um estudo realizado no Piauí, abrangendo o período de 2008 a 2012, verificou-se que ao término do tratamento, 41,8% das mulheres apresentavam progressão da doença, 30,8% alcançaram remissão parcial, 14,4% faleceram e 12% atingiram remissão completa (Ribeiro *et al.*, 2015). Por outro lado, Sardinha *et al.* (2021), ao examinar idosas diagnosticadas com CCU entre 2009 e 2013, identificaram maior prevalência de remissão completa (44,1%), seguida por estabilidade da doença (16,1%), remissão parcial (9,2%), óbito (7,2%) e progressão da doença (6,1%).

Essa divergência nos resultados referentes à evolução final da doença pode ser explicada pela disparidade na faixa etária das pacientes observadas, bem como pela localização geográfica dos estudos. É válido ressaltar que a região Nordeste do Brasil é a segunda em termos de maior taxa de incidência e mortalidade por CCU, registrando em 2020 uma taxa de mortalidade de 5,58 a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022b). Além disso, de acordo com os estudos podemos perceber que, entre os períodos de 2000 a 2009 e 2014 a 2018, houve uma diminuição no percentual de óbitos, mantendo-se uma maior frequência de remissão completa da doença.

A associação observada entre o grupo de mulheres não idosas e estádios iniciais, assim como entre o grupo de mulheres idosas e estádios mais avançados, encontra respaldo em outros trabalhos (Ribeiro *et al.*, 2015; Kumar *et al.*, 2020; Sardinha *et al.*, 2021). Um estudo que englobou 699 mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero na cidade de Teresina, durante o período de 2008 a 2012, constatou que o diagnóstico em estádios III e IV representou 43,7% das mulheres com 50 anos ou mais, em comparação com 34,0% das mulheres até 49 anos. Além disso, o diagnóstico precoce (estádios I e II) correspondeu a 66,0% das mulheres até 49 anos e 56,3% das mulheres com 50 anos ou mais ( $p=0,02$ ) (Ribeiro *et al.*, 2015).

Um estudo conduzido na Índia, que analisou 88 mulheres idosas (idade  $\geq 65$  anos) no ano de 2017, demonstrou que 88,63% delas apresentavam estádios avançados da doença

(Kumar *et al.*, 2020). Neumeyer *et al.* (2023) destacam a importância de aprimorar o rastreamento e o tratamento em mulheres idosas, devido à maior incidência de diagnósticos avançados nesse grupo etário e aos desfechos menos favoráveis associados ao tratamento. Além disso, observou-se que a sobrevida das mulheres idosas foi 5 anos menor em comparação àquela em mulheres mais jovens.

No estudo de coorte retrospectiva, o tempo mediano entre o término da radioterapia e a braquiterapia no presente estudo foi de 105 dias. Carvalho *et al.* (2019), em estudo realizado em 2012 incluindo 166 mulheres, observou tempo médio de espera de 125 dias. Bessa (2018) observou 70 dias de tempo médio entre as duas modalidades de RT em estudo realizado em São Paulo.

A mediana de tempo total de tratamento observado no presente estudo foi de 161 dias. Na literatura está bem estabelecido que o tratamento total de teleterapia e BQT não devem ultrapassar 8 semanas quando o tratamento realizado é apenas com RT isolada (Girinsky *et al.*, 1993; Lanciano *et al.*, 1993; Perez *et al.*, 1995; Petereit *et al.*, 1995). O tempo total de radioterapia superior a 7 a 9 semanas resulta em aumento de falhas pélvicas e diminui a sobrevida livre de doença global e de causa específica (Fyles *et al.*, 1992; Perez *et al.*, 1995; Petereit *et al.*, 1995). Dessa forma, a RTOG recomenda que todo o tratamento da radioterapia seja concluído em 56 dias, cerca de 8 semanas.

Eventos adversos são complicações indesejadas resultantes de cuidados voltados para o paciente, não atribuídos com a evolução da doença (Leape *et al.*, 1991).

Os eventos adversos decorrentes da radioterapia direcionada para pelve no tratamento do CCU podem ser classificados em três categorias: sintomas físicos e alterações anatômicas, disfunções sexuais, e mudanças na função psicoemocional. Incluídos nos sintomas físicos e alterações anatômicas, estudos observaram condições como diarreia, náusea, fadiga, dor em região pélvica, fibrose e estenose vaginal, cistite e retite actínicas, fístulas, incontinência urinária, sensibilidade na vagina, dispareunia, obstrução ureteral, hidronefrose e enterite. Dentro da categoria das disfunções sexuais foi relatado medo do ato sexual devido a dor, a estenose e ao encurtamento do canal vaginal. Já relacionado às alterações nas funções psicoemocionais, os estudos citaram medo, raiva, desesperança e sentimentos negativos. Esses estudos corroboraram as disfunções anatômicas estudadas e observadas na presente pesquisa (Bernardo *et al.*, 2007; Zuliani *et al.*, 2010; Sperandio *et al.*, 2012; Vidal *et al.*, 2013; Trifiletti *et al.*, 2015; Yoshida *et al.*, 2015; Soares *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2018; Soares *et al.*, 2016; Soulé *et al.*, 2016; Fernandes *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2019).

Neste estudo, a radiodermite emergiu como o evento adverso agudo mais prevalente. Esses achados são congruentes com resultados de pesquisa anterior direcionada ao câncer de mama, nas quais 100% das 86 pacientes avaliadas apresentaram algum grau de radiodermite durante o tratamento radioterápico. A maioria das pacientes (82,6%) foi classificada com graus 1 e 2, enquanto 17,4% exibiram grau 3 de radiodermite (PIRES et al., 2008). A alta sensibilidade da pele à radiação é um fenômeno bem documentado, decorrente de seu rápido ciclo celular. De fato, autores anteriores afirmam que aproximadamente 95% dos pacientes submetidos à radioterapia desenvolvem reações cutâneas (Naylor; Mallet, 2001).

Embora este estudo tenha identificado radiodermite em 31% das mulheres participantes, é importante salientar que esses números podem subestimar a verdadeira incidência da condição. A subnotificação pode estar relacionada à ausência de registros abrangentes, particularmente no que diz respeito à gravidade das ocorrências, grau da complicação e à identificação da condição. Isso ocorre porque o grau 1 não apresenta sintomas que levariam as pacientes a relatarem tal situação em consultas médicas ou sessões de tratamento. Ademais, nem todas as pacientes submetidas à radioterapia são acompanhadas periodicamente durante o curso do tratamento. Observou-se que a sobrevida sem radiodermite foi de 100% até o 9º dia após o início do tratamento, reduzindo progressivamente. Singh *et al.* (2016) apontaram que a radiodermite se desenvolve de 1 a 4 dias após o início da radioterapia e persiste de 10 a 14 dias após o tratamento, afetando cerca de 95% dos pacientes submetidos a radioterapia.

O acompanhamento realizado pela equipe de enfermagem junto aos pacientes submetidos à radioterapia é de suma importância. Deve ser voltado tanto ao paciente quanto aos familiares, visando à promoção da saúde durante o tratamento. Isso é crucial para prevenir, identificar precocemente, minimizar e avaliar as toxicidades do tratamento (Blech; Guedes, 2006; Araujo; Rosas, 2008). A literatura carece de estudos sobre a prevenção e o manejo da radiodermite, resultando em uma variedade de abordagens sem um padrão-ouro para lidar com esse efeito adverso. A prevenção adequada, gestão e tratamento das lesões cutâneas decorrentes da terapia oncológica são essenciais para minimizar os impactos da radioterapia e permitir a continuidade do tratamento proposto aos pacientes, evitando interrupções ou atrasos indesejados (Martins, 2012; Turke *et al.*, 2020).

Neste estudo em particular, identificou-se uma associação estatisticamente significativa entre radiodermite e modalidade terapêutica. No entanto, não se observou associação entre essa variável e a sobrevida livre do evento. Apesar desses resultados, alguns autores constataram que a modalidade de teleterapia IMRT tende a gerar um menor índice de radiodermite e

um grau de gravidade mais baixo quando comparada à teleterapia 2D (Pignol *et al.*, 2008; Freedman *et al.*, 2009).

No âmbito do presente estudo, a faixa etária compreendida entre 18 e 59 anos se mostrou influente na menor sobrevida livre de radiodermite, bem como na ocorrência de sangramento retal e hematúria. Adicionalmente, essa faixa etária apresenta um aumento de 2,8% no risco de desenvolvimento de diarreia, quando comparado às mulheres de 60 anos ou mais. É relevante destacar que a literatura científica aponta que mulheres jovens tendem a apresentar um risco de complicações em longo prazo maior do que as idosas após a recuperação do câncer. Isso ocorre devido ao período de latência entre a radioterapia e o surgimento das complicações (Gellrich *et al.*, 2003; Lil *et al.*, 2018).

A maioria dos eventos adversos associados à radioterapia identificados neste estudo foi relacionada a complicações no sistema digestivo, sistema urinário e disfunções sexuais. Estudos anteriores também documentaram efeitos adversos decorrentes da radioterapia. Yang *et al.* (2020), por exemplo, observaram uma maior incidência de disfunções intestinais e sexuais, edema nos membros inferiores, bem como uma redução na qualidade de vida em mulheres jovens submetidas à radioterapia. Pandey *et al.* (2010) relataram um caso de necrose vesical que evoluiu para hidronefrose e sepse quase 45 anos após o tratamento radioterápico. Esses autores enfatizaram a importância de analisar cuidadosamente o histórico médico da paciente, o período de latência e o conhecimento dos eventos adversos decorrentes da radioterapia.

De acordo com Zequi *et al.* (1997), à medida em que o estágio da doença avança, observa-se uma proporção maior de complicações resultantes do tratamento radioterápico. Lindegaard *et al.* (2000) acompanharam 114 mulheres com 70 anos ou mais de 1987 a 1996, e constataram que praticamente todas elas apresentaram pelo menos uma complicação após o tratamento radioterápico. Essa tendência se manifesta, no presente estudo, tanto em eventos agudos como em eventos tardios, além de ser evidenciada na análise da sobrevida livre de eventos adversos. Verifica-se que, à medida que o estágio do câncer de colo de útero diagnosticado é mais avançado, a sobrevida livre de eventos adversos tende a ser reduzida.

Alguns autores referem-se a complicações urológicas graves que podem surgir como resultado do tratamento radioterápico para o câncer de colo de útero, incluindo insuficiência renal crônica, obstrução dos ureteres, distúrbios sexuais e cistite actínica (Wit *et al.*, 2014; Perrucci *et al.*, 2016; Mendez *et al.*, 2017). Um estudo conduzido na China, envolvendo 614 pacientes submetidas à radioterapia, identificou complicações urológicas em cerca de 3,26% dos casos. Dentre essas complicações, 0,98% estavam relacionadas à cistite actínica, 2,12% à

obstrução ureteral e 0,16% a fístula vesicovaginal (FVV), sintomas que causam desconforto às pacientes (Li *et al.*, 2018). É importante observar que complicações urológicas semelhantes também foram identificadas no presente estudo. Outras complicações, como insuficiência renal, hidronefrose e obstrução dos ureteres, não foram identificadas neste estudo, dada a potencial complexidade de sua etiologia, que pode ser atribuída tanto à radioterapia quanto ao estágio avançado da doença.

Durante o período de 1998 a 2008, um estudo que envolveu 265 pacientes submetidas à radioterapia, tanto concomitante quanto não concomitante com quimioterapia, analisou os eventos tardios ocorridos no reto e na bexiga. Desse grupo, 13,8% apresentaram efeitos no reto, dos quais 10,7% desenvolveram sangramento, 3,1% manifestaram diarreia, 2,2% relataram incontinência fecal e 1,8% experimentaram aumento na frequência de evacuações. Por outro lado, eventos na bexiga foram observados em 21,8% das pacientes, entre os quais 13,8% correspondiam a incontinência urinária, 6,7% apresentavam aumento na frequência urinária, 3,1% apresentavam hematuria, 0,9% relataram disúria, 0,9% tiveram redução do fluxo de urina e 0,4% experimentaram retenção urinária (Georg *et al.*, 2013). No estudo de Sperandio *et al.* (2012), 40% das mulheres participantes relataram incontinência urinária, enquanto 26,7% mencionaram diarreia. Bessa (2018) examinou 86 mulheres diagnosticadas com CCU e observou que 73% delas desenvolveram eventos agudos resultantes do tratamento radioterápico isolado. A cistite foi o evento mais frequente (32%), seguida pela diarreia (16%) e êmese (8%). O percentual de mulheres que realizaram quimioterapia e radioterapia foi maior, representando 41,8% para cistite e 23% para diarreia. É relevante notar que, apesar da variação na frequência dos eventos, o presente estudo também identificou a ocorrência de diarreia, disúria, hematuria, sangramento e cistite.

No que diz respeito ao período de manifestação das complicações, pesquisadores anteriores observaram o desenvolvimento de lesões na bexiga em um intervalo de 3 a 94 meses, com uma média de tempo de 27 meses após o início do tratamento (Gero *et al.*, 2013). No estudo de Li *et al.* (2018), a cistite actínica apresentou um período de desenvolvimento variando de 0 a 75 meses, com uma média de tempo de 10 meses. No contexto do presente estudo, todos os eventos agudos relacionados à bexiga levaram de 3 dias a cerca de 13 meses para se manifestarem. Em relação às complicações tardias, o intervalo de tempo para o surgimento variou de 4 meses a 57 meses.

Li *et al.* (2018) observaram um risco comparável de desenvolvimento de complicações urológicas entre mulheres submetidas a histerectomia radical seguida de radioterapia e aquelas que receberam apenas radioterapia, embora sem alcançar significância estatística.

Esses achados assemelham-se aos resultados do nosso estudo em que, apesar de complicações urológicas terem apresentado uma associação com o tipo de tratamento inicialmente recebido, a análise de risco não revelou significância estatística. De acordo com Sperandio *et al.* (2012), tanto a cirurgia quanto a radioterapia estão relacionadas a sequelas cinético-funcionais.

Ao comparar mulheres submetidas a radioterapia isolada com aquelas que receberam RT concomitantemente com QT, Bessa (2018) observou que o último grupo apresentou uma incidência mais elevada de eventos agudos. Além disso, os eventos mais graves também foram mais frequentes no grupo que realizou QT. Esses resultados são congruentes com as conclusões do nosso estudo, onde observamos uma incidência de 73% de eventos adversos em mulheres que receberam tratamento concomitante de QT e RT, em comparação com 20,1% naquelas que foram submetidas apenas à RT isolada.

A retite actínica foi constatada em 23,2% das mulheres participantes deste estudo. Esse resultado encontra respaldo em pesquisas anteriores, como a realizada por Trifiletti *et al.* (2015), que conduziu um estudo de coorte sobre câncer cervical nos EUA de 2011 a 2013, incluindo 85 mulheres submetidas a quimioterapia e radioterapia concomitantes. Nesse estudo, foi relatada uma incidência de toxicidades gastrointestinais tardias graus 3 a 4 em 5,9% das participantes.

Em outro estudo, realizado em Pequim de janeiro de 2010 a dezembro de 2012, Wang *et al.* (2018) demonstraram que a enterite actínica aguda ocorreu em 54,3% das mulheres diagnosticadas com câncer cervical que receberam radioterapia, enquanto a forma tardia foi observada em 17,9% dos casos. Esses resultados corroboram a ocorrência da retite actínica e suas variações observadas na presente pesquisa.

O uso de probióticos adjuvantes na melhora da retite actínica tardia é assunto de estudo para prevenção de toxicidades gastrointestinais. No entanto, apesar dos benefícios da utilização de probióticos associados a outros fármacos, para melhora nos sintomas, remissão e inibição das inflamações, e recuperação da microbiota intestinal, mais estudos são necessários sobre o assunto, sendo a cura dessa condição clínica um desafio para os profissionais de saúde e cientistas (Amaral; Jesus, 2016).

Acompanhando 225 mulheres após o tratamento radioterápico para o câncer ginecológico, Georg *et al.* (2013) observaram um tempo médio de aproximadamente 14 meses para o surgimento de eventos adversos no reto. Todos esses eventos ocorreram dentro de um período de 3 anos após o tratamento. Por outro lado, no que diz respeito aos eventos urinários, o tempo médio para o desenvolvimento foi de cerca de 27 meses, sendo que em 76% dos casos esses eventos ocorreram dentro do prazo de 3 anos.

É importante ressaltar que os resultados referentes à toxicidade tardia retal foram distintos em relação ao nosso estudo. Nossa pesquisa observou efeitos tardios no reto mesmo após 4 anos do tratamento. No entanto, no que se refere às alterações urinárias tardias, observamos que 85,1% dos eventos ocorreram em até 3 anos após o tratamento.

O estudo conduzido por Trifiletti *et al.* (2015) acompanhou as pacientes por um período de 13,3 meses, durante o qual foram identificadas as principais toxicidades relacionadas ao tratamento. Essas toxicidades incluíram proctite, proctossigmoidite, úlceras no ceco e no reto, estenose necrótica do sigmoide, FRV e hemorragia. Além disso, o estudo observou um tempo médio de 8,8 meses de admissão hospitalar ou de cirurgias devido às toxicidades gastrointestinais causadas pela radioterapia pélvica, sendo a realização de enemas, terapia com argônio e sucralfato, colectomia parcial, ileostomia e colostomia, opções entre as intervenções realizadas.

Por outro lado, Georg *et al.* (2013) identificaram várias intercorrências relacionadas às toxicidades retais provenientes do tratamento radioterápico. Essas intercorrências incluíram a necessidade de múltiplas transfusões sanguíneas, coagulação com plasma de argônio, uso tóxico de corticosteroides e indicação de colostomias. No contexto das intercorrências do trato urinário, observou-se a realização de cistectomia e reconstrução da bolsa ileal. Os autores classificaram esses eventos secundários como definitivos, uma vez que as pacientes foram afetadas de forma permanente por essas complicações. Quanto aos eventos adversos tardios identificados nesta pesquisa, é imperativo destacar a seriedade das complicações, notadamente cistite e retite actínica, que frequentemente requerem transfusões sanguíneas e hospitalização. Adicionalmente, as fístulas retovaginais (FRV) comumente resultam na realização de procedimentos cirúrgicos de colostomia, que por sua vez, têm caráter permanente.

Sperandio *et al.* (2012) observaram que entre as mulheres submetidas a cirurgia e/ou radioterapia no tratamento do câncer cervical, 46,7% apresentaram desenvolvimento de estenose vaginal e 57,1% experimentaram disfunção sexual. Dentre aquelas que mantinham uma vida sexual ativa, 28,6% relataram dispareunia. Em um estudo realizado por Yoshida *et al.* (2015), que acompanhou 57 mulheres até 144 meses após o tratamento com braquiterapia sem terem sido submetidas a cirurgia como modalidade terapêutica anterior, constatou-se uma incidência de 56,6% de estenose vaginal, cuja gravidade aumentou ao longo do tempo.

Além disso, Lima *et al.* (2021) examinaram a literatura e identificaram a dispareunia e a incontinência urinária como os eventos adversos mais frequentemente relatados no assoalho pélvico. Vale ressaltar que a situação socioeconômica e o tipo de tratamento empregado para o

câncer cervical exercem influência sobre a qualidade de vida das mulheres que sobreviveram à doença, como destacado por Correia *et al.* (2020).

No estudo conduzido por Westerveld *et al.* (2022), que acompanhou 301 mulheres provenientes de 6 centros hospitalares, foi observada uma incidência de estenose vaginal de 74,7%. Resultados semelhantes foram observados por Vidal *et al.* (2013), que analisaram 147 mulheres durante o período de janeiro a dezembro de 2007. Nesse estudo, a estenose vaginal foi o evento adverso mais frequente, relatado por 87% das participantes, seguido por retite actínica (59%), dispareunia (53%), cistite actínica (29%) e fístulas (10%).

Apesar de a investigação conduzida por Vidal *et al.* (2013) ter observado uma menor prevalência de teleterapia no INCA (25%) em comparação com o presente estudo (58%), notou-se que os mesmos eventos adversos tardios foram identificados. Ao compararmos os anos de realização dos estudos, identificamos uma redução na incidência de estenose vaginal e dispareunia, bem como um aumento na ocorrência de retite actínica. Contudo, é relevante observar que ocorreu disparidade no tamanho das amostras entre as investigações.

No tocante à sobrevida livre de estenose vaginal, 40% das participantes apresentaram um período de 60 meses, com um tempo mediano de 42,9 meses (Vidal *et al.*, 2013). Em nosso estudo, a sobrevida livre de estenose vaginal variou de 5 a 62 meses. Esses dados evidenciam uma diminuição na sobrevida livre de estenose vaginal ao longo de 16 anos, quando comparamos os dois estudos. No mesmo estudo, constatou-se um tempo médio de 10 meses para o desenvolvimento de cistite actínica e 3,5 meses para a ocorrência de FVV (LI *et al.*, 2018). O que se assemelha aos resultados observados na presente pesquisa que observou variação de 9 a 57 meses para o desenvolvimento de cistite actínica e de 5 a 40 meses para FVV.

No presente estudo, foi identificada uma relação significativa entre a realização de braquiterapia e a ocorrência de estenose vaginal. Essa associação tem sido igualmente observada em outros estudos. Além disso, é importante ressaltar que a principal causa de disfunção sexual em pacientes submetidas ao tratamento com braquiterapia é, de fato, a estenose vaginal (Vidal *et al.*, 2013; Fabicz, 2019; Rosa *et al.*, 2020; Pikula *et al.*, 2021; Westerveld *et al.*, 2022).

O estreitamento da vagina, juntamente com o ressecamento decorrente da ausência ou baixa lubrificação, pode levar a dores e até mesmo sangramento durante as relações sexuais, resultando na redução do desejo e da libido das mulheres. A atividade sexual é um dos indicadores que refletem a qualidade de vida, o que torna esse tipo de evento adverso crucial na avaliação do bem-estar das pacientes. Portanto, é fundamental abordar esse aspecto de manei-



ra multidisciplinar, tanto antes, durante e após o tratamento, com o objetivo de proporcionar conforto, segurança e apoio às mulheres, ajudando-as a se adaptarem a um novo estilo de vida após o tratamento (Vidal *et al.*, 2013; Soares *et al.*, 2016).

A menor sobrevida livre de eventos adversos agudos em mulheres que não foram submetidas à BQT pode ser explicada em função do período de estudo. Observou-se que o intervalo entre o término da teleterapia e o início da braquiterapia, conforme observado neste estudo, foi substancialmente longo, totalizando 105 dias ou mais de 3 meses. As pacientes que não precisaram passar pela BQT finalizaram seu tratamento radioterápico antes das que necessitaram, além de receberem menor dose de radiação quando comparadas com as que realizaram BQT, o que pode contribuir para a menor duração livre de eventos agudos nessa categoria.

No entanto, é importante ressaltar que, apesar dos benefícios terapêuticos que a braquiterapia oferece no tratamento do câncer de colo de útero, os eventos adversos associados a esse procedimento são significativos. Esses efeitos colaterais podem diminuir gradualmente ao longo do tempo ou, em alguns casos, serem irreversíveis, afetando tanto a saúde física quanto emocional das pacientes. Autores anteriores já destacaram que a BQT, embora eficaz, pode provocar uma gama de alterações que vão desde o aspecto físico até o emocional (Rodrigues *et al.*, 2011; Vidal *et al.*, 2013; Soares *et al.*, 2016).

Estudos demonstram que o tratamento com a BQT se inicia com a mulher já sensibilizada devido ao diagnóstico do câncer e aos tratamentos anteriores realizados (Da Rubini *et al.*, 2012; Soares *et al.*, 2016). Somados a esse fato, eventos agudos como diarreia, flatulência, radiodermites, fadiga intensa, sangramentos, ardência e dor na genitália, náusea, êmese e disúria, acrescidos de desconfortos psicoespirituais, estresse e baixa autoestima afetam a qualidade de vida dessa mulher (Dallabrida *et al.*, 2014; Soares *et al.*, 2016). Morais *et al.* (2021) afirmam que a qualidade de vida das mulheres tratadas com radioterapia sofre influência de fatores escolares, socioeconômicos, relações conjugais e modalidade da RT.

O estudo de Bessa (2018) verificou que 6,56% das mulheres que realizaram QT e RT concomitantes apresentaram dor pélvica. Apesar de observarmos 9,1% de registros de dor pélvica aguda e 4,4% de dor pélvica tardia, pesquisas que abordam essa complicação são escassas. Esse fato pode ser explicado pela dificuldade da medição da dor, visto que a dor oncológica possui particularidades e envolve elementos multidimensionais (Da Silva Oliveira *et al.*, 2019).

A inexistência de terapêuticas eficazes no que tange alguns eventos adversos, principalmente tardios, desencadeia desesperança, estresse, vergonha e angústias na mulher, que

não retoma suas atividades cotidianas como as de antes do tratamento, assim como não soluciona seus sintomas atuais e acarreta em sua vida novas questões com as quais precisa lidar, às vezes sozinha. Dessa forma, a mulher precisa ser assistida não apenas antes e durante o tratamento radioterápico, mas também após, pois o término da terapêutica e a possível cura da doença não anulam os eventos adversos com os quais a mulher terá que lidar. É necessário oferecer suporte para a sobrevivente ao câncer além de supervalorizar a cura da doença (Soares *et al.*, 2016).

É de suma importância que as mulheres que estão passando por tratamento para o câncer recebam informações claras e abrangentes sobre as terapias que serão administradas. Elas devem ser informadas sobre o modo de ação das terapias, o número e a frequência das sessões, possíveis eventos adversos, duração desses, e quaisquer dúvidas que possam surgir ao longo de todo o processo devem ser respondidas, desde o início até o pós-tratamento. A falta de esclarecimento adequado sobre esse processo pode gerar mais medo e desesperança em relação à doença e ao tratamento (Soares *et al.*, 2016).

Embora seja uma obrigação ética do profissional de saúde fornecer informações verdadeiras, essa prática nem sempre é seguida, podendo variar de acordo com a ética individual de cada profissional (Costa *et al.*, 2010). Yang *et al.* (2020) destacam que a orientação das pacientes em relação ao tratamento não deve se concentrar apenas nos benefícios, mas também nos riscos do tratamento e nos eventos adversos que podem impactar tanto positiva quanto negativamente na qualidade de vida.

O planejamento cuidadoso da RT e a observação contínua do paciente auxilia a evitar sérios eventos adversos a longo prazo (LI *et al.*, 2018; ACS, 2019). A morbidade tardia relacionada ao tratamento do câncer é uma das principais inquietações referentes à radioterapia curativa. Isso se deve ao impacto significativo na qualidade de vida dos sobreviventes do câncer, pois a maioria dos eventos adversos tardios são irreversíveis. Conhecer os eventos adversos do tratamento auxilia no manejo futuro do paciente (Jensen *et al.*, 2018).

A SBRT (2014) recomenda a utilização da radioterapia IMRT em substituição à 2D e da 3D, pela possibilidade de redução significativa na dose dos órgãos adjacentes ao alvo a ser irradiado, reduzindo as toxicidades provenientes do tratamento nesses órgãos. Afirma ainda que, quando a técnica é aplicada concomitante com a quimioterapia, reduz a incidência de êmese e de outros eventos adversos agudos e crônicos relacionados ao sistema gastrointestinal, melhorando a tolerância ao tratamento combinado (Castilho, 2014). Oitenta e quatro por cento da teleterapia voltada para o CCU em 2016 foram realizadas com técnica 3D e 12,3% IMRT, demonstrando uma baixa frequência ainda na utilização de IMRT. Em contrapartida, a

modalidade 3D ainda é preferência em comparação a 2D. Kang *et al.* (2010) observaram que a técnica 3D reduziu significativamente a incidência de sangramento retal grave e melhorou a taxa de controle local quando comparada à 2D.

A associação identificada no presente estudo entre a administração de teleterapia no Instituto Nacional do Câncer e a ocorrência de eventos adversos relacionados à radioterapia pode ser atribuída ao acompanhamento semanal durante o curso do tratamento radioterápico por parte da equipe de enfermagem. Esse acompanhamento permite a notificação e o registro adequado de tais eventos. Em contrapartida, as pacientes que realizam a teleterapia em instituições externas ao INCA não desfrutam desse nível de assistência, o que implica que os eventos adversos que venham a ocorrer só serão registrados se exigirem intervenção no serviço de emergência hospitalar. Desta forma, as mulheres que realizam teleterapia fora do Instituto podem ter seus eventos adversos ao tratamento subnotificados.

De acordo com a ASCO (2022), a incorporação dos cuidados paliativos desde o momento do diagnóstico do câncer pode resultar em sintomas menos severos, melhoria na qualidade de vida e maior satisfação com o tratamento. Essa abordagem não se limita apenas a intervenções medicamentosas, abrangendo também aspectos como nutrição, relaxamento, apoios emocional e espiritual. Esses cuidados de suporte não só beneficiam o paciente, mas também têm impacto sobre os cuidadores.

Conforme destacado pela ASCO (2019), a avaliação e o tratamento dos eventos adversos tardios relacionados ao tratamento do câncer são componentes essenciais dos cuidados de sobrevivência pós-tratamento.

É imperativo que os profissionais de saúde compreendam a importância dessas mudanças e adotem uma abordagem holística em relação à paciente, oferecendo assistência que transcenda a doença em si (Soares *et al.*, 2011).

Equipe multiprofissional e ambiente que remeta conforto são necessários na assistência à essa população específica, de modo que incentive as mulheres a se sentirem à vontade para expressar os sintomas que ainda a acometem. A presença de equipe multiprofissional é importante para que ocorra corretamente um processo de referência conforme os sinais e sintomas que possam acometer essa mulher, sejam eles psicoemocionais, anatômicos ou relacionados à disfunção sexual (Vidal *et al.*, 2013; Soares *et al.*, 2016). A integração da abordagem biopsicossocial revela-se essencial na formulação das estratégias de planejamento do cuidado no âmbito oncológico, direcionadas às pacientes diagnosticadas com câncer de colo de útero (Castaneda *et al.*, 2019).

Além de adotar métodos voltados para a prevenção, detecção precoce e monitoramento de eventos adversos resultantes da radioterapia, é imperativo concentrar atenção no rastreamento e detecção precoce do câncer de colo de útero. A estratégia lançada pela Organização Mundial da Saúde de eliminar o CCU até 2030 trouxe à luz as questões que dificultam o diagnóstico precoce dessa doença (OMS, 2021b).

As recentes divulgações sobre essas estratégias revelam que em sete países de baixa renda - Burkina Faso, Costa do Marfim, Malawi, Nigéria, Filipinas, Ruanda e Senegal - 90% das metas de tratamento para lesões pré-cancerígenas foram alcançadas. O foco principal do investimento está direcionado para abordagens mais ágeis e econômicas de rastreamento e tratamento de lesões pré-cancerígenas. Uma triagem baseada no teste de HPV está sendo realizada como parte do rastreamento, um método de alto desempenho que não apenas aumenta a adesão das mulheres, mas também é mais preciso do que as técnicas atuais de rastreamento (OMS, 2021b).

No que diz respeito ao tratamento, uma técnica ablativa rápida que dura aproximadamente de 1 a 2 minutos está sendo implementada com dispositivos portáteis alimentados por bateria. Isso possibilita a realização do tratamento em unidades básicas de saúde de forma mais ágil em comparação com a crioterapia, que requer gás comprimido e dura cerca de 15 minutos. Tais iniciativas estão sendo implementadas e financiadas pela UNITAID, uma agência global de saúde sediada na OMS que busca soluções inovadoras para a prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças de maneira mais eficiente e acessível em países de baixa e média renda (OMS, 2021b).

Nos Estados Unidos da América, conforme a *American Cancer Society* (2020), o teste de HPV já é adotado como parte do rastreamento para o CCU, seja em conjunto com o teste de Papanicolaou ou como teste de HPV primário. O teste de HPV primário é preferencialmente recomendado para o rastreamento de mulheres entre 25 e 65 anos, sendo mais eficaz na prevenção do CCU em comparação ao Papanicolaou isolado.

É relevante ressaltar que o presente estudo apresenta limitações decorrentes do tamanho da amostra, que incluiu mulheres diagnosticadas em 2016, um único ano. Além disso, a subnotificação de alguns eventos adversos, tanto agudos quanto tardios, deve ser considerada tanto pela paciente quanto pelo profissional de saúde. Muitas mulheres podem sentir constrangimento ao relatar determinados eventos adversos e, por vezes, têm receio de que isso possa levar à interrupção do tratamento. Por outro lado, profissionais de saúde que prestam assistência podem deixar de realizar exames físicos adequados, não averiguar ou registrar adequadamente as queixas relatadas pelas pacientes.

Além disso, o período de acompanhamento incluiu o ano de 2020 quando se instalou a pandemia de COVID-19 no Brasil e no mundo. Esse fato levou ao isolamento das pessoas e à restrição da frequência de pacientes ao ambiente hospitalar, tanto em consultas ambulatoriais quanto na emergência, o que provavelmente dificultou o registro de eventos adversos da radioterapia que possam ter se desenvolvido no período.

Outro ponto a ser destacado é a escassez de estudos recentes na literatura que abordem eventos adversos decorrentes da radioterapia no tratamento do CCU. Esta lacuna na pesquisa pode afetar a disponibilidade de informações atualizadas e aprofundadas sobre o tema. Portanto, considerando essas limitações, é fundamental interpretar os resultados deste estudo com cautela e reconhecer a necessidade de pesquisas contínuas e abrangentes nessa área.

## 8 CONCLUSÃO

O perfil epidemiológico das mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero não tem apresentado grandes mudanças ao longo dos anos. A faixa etária predominante é de 19 a 59 anos, com até 8 anos de estudo, baixo nível socioeconômico e sem uso de tabaco e bebida alcoólica. Além disso, a maioria não apresenta comorbidades, sendo diagnosticada nos estádios II e III da doença, com o tipo histológico carcinoma de células escamosas e submetida ao primeiro tratamento com radioterapia e quimioterapia. Essas características continuam sendo as mais frequentes entre as mulheres diagnosticadas com CCU.

Os eventos adversos agudos mais incidentes foram radiodermite, diarreia e disúria. Entre os eventos tardios prevaleceram retite actínica, estenose vaginal, FRV e cistite actínica.

Alguns fatores apresentaram associação com o desenvolvimento de eventos adversos como até 8 anos de estudo, presença de comorbidades, não possuir renda, estadiamento II e III, tratamento com QT e RT concomitantes, realizar teleterapia 3D e realização de BQT.

A sobrevida livre de eventos agudos foi influenciada pela faixa etária, estadiamento, local de realização do tratamento radioterápico, primeiro tratamento recebido e realização de braquiterapia. Já a sobrevida livre de eventos tardios foi influenciada pelos índices de comorbidade e 1º tratamento recebido. Mulheres diagnosticadas em estadiamento avançado possuem risco reduzido no desenvolvimento de radiodermite e sangramento retal, enquanto possuem maior risco de desenvolverem FVV e retite actínica. Idade igual ou maior a 60 anos apresentam risco maior de terem diarreia. Ter realizado teleterapia no INCA aumentou o risco de desenvolvimento de radiodermite, dor pélvica tardia, estenose, FVV, cistite e retite actínica.

Apesar de conhecidamente passível de prevenção, detecção precoce e cura, o CCU se mantém como problema de saúde pública mundial em termos de incidência e mortalidade. A radioterapia consiste no tratamento mais utilizado atualmente, no entanto, causa eventos adversos que impactam na saúde da mulher podendo surgir até anos após o término do tratamento.

Diante do atual cenário da doença, é imperativo dirigir a devida atenção à saúde pós-tratamento radioterápico da mulher, não cessando o acompanhamento meramente na ausência de recidiva de acordo com os protocolos institucionais. As complicações decorrentes do tratamento necessitam ser elucidadas, investigadas e tratadas quando possível, com a finalidade de minimizar tanto o impacto físico quanto psicológico na vida da paciente. Para atingir tal objetivo, é crucial adotar abordagens multidisciplinares que propiciem a assistência integral.

A criação de um serviço de monitoramento específico, com equipe multidisciplinar para mulheres sobreviventes do câncer deve ser considerada uma medida essencial. Essa abordagem permitiria a detecção precoce de possíveis complicações e ofereceria assistência abrangente, garantindo que a paciente receba o suporte necessário em sua jornada após a doença. Isso possibilitaria a adaptação a essa nova fase de vida, conforme as morbidades desenvolvidas, por meio de uma abordagem integrada e abrangente.

## REFERÊNCIAS

ABU-RUSTUM, Nadeen R. et al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 18, n. 6, p.: 660-6, jun, 2020. Disponível em: <https://jncn.org/view/journals/jncn/18/6/article-p660.xml>. Acesso em: 20 jan 2022.

AMARAL, Juliana Dalapicula do; JESUS, Angela Regina Binda da Silva de. Uso terapêutico adjuvante de probióticos no efeito tardio da radioterapia pélvica: a retocolite ulcerativa. **Braspen J**, p. 101-106, 2018.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **The Pap** (Papanicolaou test). Jan 2020a. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/screening-tests/pap-test.html>. Acesso em: 20 jun. 2023.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **The HPV teste**. July 2020b. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/screening-tests/hpv-test.html>. Acesso em: 20 jun. 2023.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **When cervical screening tests results are abnormal**. July 2020c. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/screening-tests/abn-pap-work-up.html>. Acesso em: 20 jun. 2023.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Surgery for cervical cancer**. Jan 2020d. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/treating/surgery.html>. Acesso em: 20 jun. 2023.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Radiation therapy for cervical cancer**. Jan 2020e. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/treating/radiation.html>. Acesso em: 14 jul. 2023.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Treatment Options for Cervical Cancer, by stage**. Jan 2021. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/treating/by-stage.html>. Acesso em: 25 jun. 2023.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cervical Cancer Fact Sheet for Health Care Professionals**. 2023. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/cancer-control/en/booklets-flyers/cervical-cancer-fact-sheet.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2023.

ARBYN, Marc *et al.* Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. **Lancet Glob Health**, v. 8, n. 2, p. e191-e203, 2020. DOI: 10.1016/S2214-109X (19)30482-6 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812369/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

AVASTIN (bevacizumabe). Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos, 2023. **1 bula de remédio**. 2 p. Disponível em: [https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/avastin/Avastin\\_Bula\\_de\\_Profissionais\\_da\\_Saude%20\(2\).pdf](https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/avastin/Avastin_Bula_de_Profissionais_da_Saude%20(2).pdf). Acesso em: 19 jun. 2023.



BARAZZUOL, Lara; COPPES, Rob P.; VAN LUIJK, Peter. Prevention and treatment of radiotherapy-induced side effects. **Mol Oncol.**, v. 14, n. 7, p. 1538-1554, 2020.

BARILLOT, I.; MONPETIT, É.; GIRAUD, P. Radiation therapy: Regulatory framework and constraints. **Cancer/Radiothérapie**, v. 26, n. 1-2, p. 7-13, 2022a.

BARILLOT, I. *et al.* External irradiation treatment process. **Cancer. Radiotherapie**, v. 26, n. 1-2, p. 20-28, 2022b. DOI: 10.1016/j.canrad.2021.10.003 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321821002675>. Acesso em: 21 nov. 2022.

BARKER, Claire L. *et al.* The impact of radiotherapy late effects on quality of life in gynaecological cancer patients. **Br J Cancer**, v. 100, n. 10, p. 1558-65. 2009.

BASTOS, Marcus G; MARTINS, Geraldo Antunes; PAULA, R. B. Diagnóstico diferencial na hematúria. **J Bras Nefrol**, v. 20, n. 4, p. 425-40, 1998. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605050 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19384297/>. Acesso em: 25 jul. 2022.

BERMUDEZ, Adriana; BHATLA, Neerja; LEUNG, Eric. Cancer of the cervix uteri. **Int J of Gynaecol Obstet**, v. 131, p. S88-S95, 2015.

BERNARDO, Bebiana Calisto *et al.* Disfunção sexual em pacientes com câncer do colo uterino avançado submetidas à radioterapia exclusiva. **Rev Bras Ginecol Obst.**, v. 29, p. 85-90, 2007.

BESSA, Lucas Veloso Teixeira. **Diferença de toxicidade em pacientes portadoras de cancer de colo de útero durante o tratamento com radioterapia isolada e radioquimioterapia.** 2018. 50 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Botucatu, 2018. Disponível em: [https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/154553/bessa\\_lvt\\_me\\_bot.pdf?squence=3&isAllowed=y](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/154553/bessa_lvt_me_bot.pdf?squence=3&isAllowed=y). Acesso em: 09 dez. 2020

BLECHA, F. P.; GUEDES, M. T. S. Tratamento de radiodermite no cliente oncológico: subsídios para intervenções de enfermagem. **Rev. Bras. Can.** v. 52, n. 2, p.:151-63, abr./maio/jun, 2006. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1889>. Acesso em: 18 fev. 2020.

BRASIL. **Lei n.12.372**, de 22 de novembro de 2012. Brasília, DF. Nov. de 2012. Disponível em: [www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2012/Lei/L12732.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2012/Lei/L12732.htm). Acesso em: 12 de nov. de 2020.

BRASIL. Sistema de informação de mortalidade – SIM. Atlas on-line de mortalidade. Taxas de mortalidade por CCU, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 2010, por 100.000 mulheres, no Brasil, no ano de 2020. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo05/consultar.xhtml#panelResultado>. Acesso em: 04 fev. 2023.

BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin.**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BUENO, Laniel Aparecido *et al.* Papilomavírus humano (HPV) entre adolescentes—fatores de promoção à saúde e prevenção. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 44, n. 2, p. 240-255, 2020.

CARVALHO, Juliana Chaves Carneiro; REISNER, Rachele Grazziotin; BRITO, Alexandre dos Santos. Tempo de espera para o início da braquiterapia e sobrevida em cinco anos de mulheres com câncer de colo uterino tratadas no Instituto Nacional de Câncer José de Alencar no ano de 2012. *In: XXI Congresso da Sociedade Brasileira de Radioterapia*. Rio de Janeiro, 2019.

CASTANEDA, Luciana *et al.* Prevalência de incapacidades e aspectos associados em mulheres com câncer de colo de útero, Rio de Janeiro, Brasil. **Cad Saude Colet**, v. 27, p. 307-315, 2019

CASTILHO, M.; PIMENTEL, L. F. C.; FERRIGNO, R.; Tratamento de tumores ginecológicos com radioterapia. Sociedade Brasileira de Radioterapia - SBR. São Paulo: Sociedade Brasileira de Radioterapia, 2014. Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/09/TUMORES-GINECOLOGICOS-RADIOTERAPIA-FINAL-2014-.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2023.

CHARLSON, Mary E. *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronics Dis**, v. 40, n. 5, p. 373-383, 1987.

CIBULA, David *et al.* The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. **Virchows Archiv**, v. 472, p. 919-936, 2018.

COLOMBO, N. *et al.* Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of oncology**, v. 23, p. vii27-vii32, 2012.

CORREIA, Rafaella Araújo *et al.* Quality of life after treatment for cervical cancer. **Escola Anna Nery**, v. 22, 2018.

COSTA, Telma Maria Lubambo *et al.* Human papillomavirus and risk factors for cervical adenocarcinoma in the state of Pernambuco, Brazil. **BMJCH**, v. 19, p. 641-649, 2019.

COSTA, Simone de Melo *et al.* Implicações bioéticas na relação profissional de saúde e usuários: estudo junto aos acadêmicos dos cursos de saúde na Unimontes. **Odontologia Clínica-Científica (Online)**, v. 9, n. 3, p. 263-7, 2010. Disponível em: [http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-38882010000300016](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-38882010000300016). Acesso em: 15 març. 2020.

COX, J. D. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 31, p. 1341-6, 1995.

DALLABRIDA, Francieli Ana *et al.* Qualidade de vida de mulheres tratadas por câncer do colo de útero. **Rev Rene.**, v. 15, n. 1, p.: 116-22, 2014.

DA SILVA OLIVEIRA, Daniele Senhorinha; DE ARAUJO ROQUE, Vanessa; DOS SANTOS MAIA, Luiz Faustino. A dor do paciente oncológico: as principais escalas de mensuração. **Revista Recien-Revista Científica de Enfermagem**, v. 9, n. 26, p. 40-59, 2019. DOI: 10.24276/rrecien2358-3088.2019.9.26.40-59. Disponível em: <https://www.recien.com.br/index.php/Recien/article/view/192>. Acesso em: 15 out. 2023.

DA SILVA RUBINI, Adriana Maria *et al.* Discursos de mulheres com câncer cervical em tratamento braquiterápico: subsídios para o cuidado de enfermagem. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 2, n. 3, p. 601-9, 2012.

DE ARAUJO, Cláudia Regina Gomes; ROSAS, Ann Mary Machado Tinoco Feitosa. O Papel da Equipe de Enfermagem no Setor de Radioterapia: uma Contribuição para a Equipe Multidisciplinar. **Rev. Bras. Can.**, v. 54, n. 3, p. 231-237, 2008.

DE MARTEL, Catherine *et al.* Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. **Int. J Cancer**, v. 141, n. 4, p. 664-670, 2017.

DE MORAIS, Louyse Jerônimo *et al.* Qualidade de vida associada ao tratamento com radioterapia em mulheres acometidas pelo câncer do colo de útero: revisão integrativa da literatura. **Rev. Bras. de Can.**, v. 67, n. 3, 2021.

DE OLIVEIRA, Brenda Lais Flexa Pereira; DA CRUZ, Maila Moraes; DOS SANTOS CORREA, Regianne Maciel. Incidência do câncer do colo de útero em jovens e o perfil socioeconômico deste grupo nas Regiões do Brasil. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, p. e328111537491-e328111537491, 2022.

DELANEY, G.; JACOB, S.; BARTON, M. Estimation of an Optimal Radiotherapy 111 Utilization Rate for Gynecologic Carcinoma -Part I—Malignancies of the Cervix, Ovary, Vagina, and Vulva. **American Cancer Society**, n 4, v101. Australia, 2004.

DONAIRE, Bruna Gerolin *et al.* Avaliação do perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de carcinoma invasor de colo uterino. **Health Residencies Journal-HRJ**, v. 2, n. 10, p. 48-66, 2021.

ECHEVESTE, Simone Soares. Análise de sobrevivência: um estudo na área educacional. 1997.

FABICZ, Silvania. **A experiência de mulheres submetidas a braquiterapia para o tratamento oncológico sobre a estenose vaginal**. 2019. 50f. Trabalho de conclusão de curso – Universidade Federal da Fronteira do Sul, Chapecó, 2019.

FAVARO, Caroline Ribeiro Pereira *et al.* Perfil epidemiológico de mulheres com câncer de colo de útero tratadas em hospital terciário. **Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro**, v. 9, 2019.

FERNANDES, Wanessa Cassemiro; KIMURA, Miako. Qualidade de vida relacionada à saúde de mulheres com câncer de colo uterino. **Rev Latino-Am. Enfermagem**, v. 18, p. 360-367, 2010.

FERREIRA, Hellen Livia Oliveira Catunda *et al.* Efeito de intervenção educativa para adesão

de adolescentes escolares à vacina contra o papilomavírus humano. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 56, 2022

FERLAY, Jacques *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **Int. J. Cancer**, v. 144, n. 8, p. 1941-1953, 2019.

FERLAY, Jacques *et al.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today> Acesso em: 28 ago. 2023.

FERRIGNO, Robson *et al.* Comparison of low and high dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Retrospective analysis of two sequential series. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 62, n. 4, p. 1108-1116, 2005.

FIGO Committee on Gynecology Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. **Int. J Gynecol Obste.** 2009.

FONSECA, Alex Jardim da *et al.* Epidemiologia e impacto econômico do câncer de colo de útero no Estado de Roraima: a perspectiva do SUS. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 32, p. 386-392, 2010.

FONSECA, Thaís Aurora Alves; DA SILVA, Daniela Tamires Alves; DA SILVA, Maria Tatiane Alves. Distribuição dos óbitos por câncer de colo de útero no Brasil. **J. Health Biol. Sci.**, v. 9, n. 1, p. 1-6, 2021.

FREEDMAN, Gary M. *et al.* Breast intensity-modulated radiation therapy reduces time spent with acute dermatitis for women of all breast sizes during radiation. **Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 74, n. 3, p. 689-694, 2009.

FYLES, Anthony *et al.* The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. **Radiotherapy and Oncology**, v. 25, n. 4, p. 273-279, 1992.

GALLOTTI, Renata Mahfuz Daud. Eventos adversos: o que são? À beira do leito. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.50, n. 2, 2004.

GALVÃO, Mariana Portela Soares Pires; ARAÚJO, Telma Maria Evangelista de; ROCHA, Silvana Santiago da. Conhecimentos, atitudes e práticas de adolescentes sobre o papilomavírus humano. **Rev Saude Publica**, v. 56, p. 12, 2022.

GELLRICH, J. *et al.* Manifestation, latency and management of late urological complications after curative radiotherapy for cervical carcinoma. **Oncol Res Treat**, v. 26, n. 4, p. 334-340, 2003.

GEORG, P. *et al.* Time course of late rectal-and urinary bladder side effects after MRI-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 189, n. 7, p. 535, 2013.

GHANEM, Ahmed I. *et al.* Charlson Comorbidity score influence on prostate cancer survival and radiation-related toxicity. **Can J Urol**, v. 27, n. 2, p. 10154-10161, 2020.

GIRAUD, P. *et al.* Guidelines for external radiotherapy and brachytherapy procedures. **Cancer/Radiothérapie**, v. 26, n. 1-2, p. 2-6, 2022.

GIRINSKY, Theodore *et al.* Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. **Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 27, n. 5, p. 1051-1056, 1993.

GONÇALVES, Vinícius Augusto *et al.* Imunização contra o vírus do papiloma humano: taxa de adesão, abstenção e conclusão do esquema de vacinação. **Revista de Atenção Primária e Saúde**, v. 23, n. 3, 2020.

GRIGIENĖ, Rūta *et al.* The value of prognostic factors for uterine cervical cancer patients treated with irradiation alone. **BMC cancer**, v. 7, p. 1-9, 2007.

GUEDES, Tatiane Gomes; PORDEUS, Augediva Maria Jucá; DIÓGENES, Maria Albertina Rocha. Análise epidemiológica do câncer de colo de útero em serviço de atendimento terciário no Ceará-Brasil. **RBPS**, v. 18, n. 4, p. 205-210, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. BRASIL. **Ações de enfermagem para o controle do câncer**: uma proposta de integração ensino-serviço/ Instituto Nacional De Câncer. 3º. Ed. Atual. Amp. Rio de Janeiro: INCA, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Registros hospitalares de câncer**: planejamento e gestão / Instituto Nacional de Câncer. 2 Ed. – Rio de Janeiro: INCA, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2023**: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2022a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Dados e números sobre câncer de colo de útero. Relatório anual 2022**. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de detecção precoce e apoio à organização de rede. Rio de Janeiro: INCA, 2022b.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Controle do câncer de colo de útero**. Conceito e magnitude. Rio de Janeiro: INCA, 2022c.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Atlas on-line de mortalidade. [Rio de Janeiro: INCA, 2020a]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb>. Acesso em: 2 fev. 2023.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC. **Technical Publications**. Colposcopy and treatment of cervical precancer/ Chapter 15. Non-surgical management of cervical cancer. Walter Prendiville, Rengaswamy Sankaranarayanan. Lyon, France, 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER/IARC. IARC. **Cancer tomorrow**. 2020. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=cancer&group\\_populations=1&multiple\\_c](https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&multiple_c)

ancers=1&sexes=2&bar\_mode=grouped&cancers=23&populations=76. Acesso em: 05 mar. 2021.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC. World Health Organization. WHO. **List of classifications by cancer with sufficient or limited evidence in humans**, IARC Monographs Volumes 1-129a. Lyon, France, 2020. Last update in 19 July 2023. Disponível em: [https://monographs.iarc.who.int/wpcontent/uploads/2019/07/Classifications\\_by\\_cancer\\_site.pdf](https://monographs.iarc.who.int/wpcontent/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf). Acesso em: 30 ago. 2023.

JENSEN, Nina Boje Kibsgaard *et al.* Bowel morbidity following radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: physician-and patient reported outcome from the EMBRACE study. **Radiother Oncol**, v. 127, n. 3, p. 431-439, 2018.

KANG, Hyun-Cheol *et al.* 3D CT-based high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer: clinical impact on late rectal bleeding and local control. **Radiother Oncol**, v. 97, n. 3, p. 507-513, 2010.

KUMAR, Divyesh *et al.* Sociodemographic and clinical profile of geriatric patients with cervical cancer—An audit from a tertiary cancer center in India. **J Family Med Prim Care**, v. 9, n. 3, p. 1528, 2020.

LANCIANO, Rachelle M. *et al.* The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. **Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 25, n. 3, p. 391-397, 1993.

LANE, Sarah *et al.* Hesitação em vacinas em todo o mundo: análise de três anos de dados do formulário de relatório conjunto da OMS/UNICEF – 2015 – 2017. **Vaccine**, v. 36, p. 3861-3867, 2018.

LEAPE, Lucian L. *et al.* The nature of adverse events in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study II. **N Engl J Med.**, v. 324, n. 6, p. 377-384, 1991. doi: 10.1056/NEJM199102073240605. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1824793/>. Acesso em: 22 abr. 2021.

LEBART, Ludovic. *et al.* **Multivariate Descriptive Statistical Analysis: Correspondence Analysis and Related Techniques for Large Matrices**. New York: **J. Wiley & Sons**. 1984.

LI, Faping *et al.* Urological complications after radical hysterectomy with postoperative radiotherapy and radiotherapy alone for cervical cancer. **Medicine**, v. 97, n. 13, 2018.

LIMA, Delza Correia *et al.* Aspectos epidemiológicos dos casos de câncer de colo de útero no Brasil de 2016 a 2021. **Res., Soc. Dev.**, v. 11, n. 12, p. e317111234432-e317111234432, 2022.

LINDEGAARD, Jacob Christian; THRANOV, Ingrid Regitze; ENGELHOLM, Svend Aage. Radiotherapy in the management of cervical cancer in elderly patients. **Radiother Oncol.**, v. 56, n. 1, p. 9-15, 2000.

MADDUKURI, Geetha. Disúria. Manual MSD. Versão para profissionais de saúde. 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional>. Acesso em: 28 jun. 2023.

MALTA, Elainy Fabrícia Galdino Dantas *et al.* Prática inadequada de mulheres acerca do papanicolaou. **Texto contexto-enferm.**, v. 26, 2017.

MAREE, Johanna E.; SABULEI, Caroline. An exploration into the quality of life of women treated for cervical cancer. **Curationis**, v. 42, n. 1, p. 1-9, 2019. DOI: 10.4102/curationis.v42i1.1982 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6556867/>. Acesso em: 20 mai. 2021.

MATOS, Louise Fernanda Santos Fernandes de *et al.* Conhecimento e atitudes de pais de crianças/adolescentes sobre papillomavirus humano: estudo transversal. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 35, 2022.

MENDEZ, Lucas C. *et al.* Three-dimensional-guided perineal-based interstitial brachytherapy in cervical cancer: A systematic review of technique, local control and toxicities. **Radiother Oncol.**, v. 123, n. 2, p. 312-318, 2017.

NASCIMENTO, Maria Isabel do; AZEVEDO E SILVA, Gulnar. Efeito do tempo de espera para radioterapia na sobrevida geral em cinco anos de mulheres com câncer do colo de útero, 1995-2010. **Cad. Saúde Pública**, v. 31, p. 2437-2448, 2015. DOI: 10.1590/0102-311X00004015 Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/sq8sWGVD9frSPFvVFgRzjQx/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 15 abr. 2020.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. NIH. **Radiation Therapy side effects**. 2018. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/side-effects>. Acesso em: 20 mai. 2021.

NAYLOR, Wayne; MALLETT, Jane. Management of acute radiotherapy induced skin reactions: a literature review. **Eur J Oncol Nurs.**, v. 5, n. 4, p. 221-233, 2001.

NEIBART, Shane S.; MANNE, Sharon L.; JABBOUR, Salma K. Quality of life after radiotherapy for rectal and anal cancer. **Curr Colorectal Cancer Rep.**, v. 16, p. 1-10, 2020.

NEUMEYER, Sonja *et al.* Epidemiology of cervical cancer in elderly women: Analysis of incidence, treatment, and survival using German registry data. **Cancer Med**, 2023.

OGINO, Ichiro *et al.* Pelvic insufficiency fractures in postmenopausal woman with advanced cervical cancer treated by radiotherapy. **Radiother Oncol.**, v. 68, n. 1, p. 61-67, 2003.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Controle integral do câncer do colo de útero**. Guia de práticas essenciais. Washington, DC: OPAS, 2016. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31403/9789275718797-por.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 15 ago. 2019.

PANDEY, Abhishek *et al.* Extensive necrosis of the bladder with hypostatic abscess: a late complication after radiotherapy. **Onkologie**, v. 33, n. 3, p. 116-118, 2010. DOI: 10.1159/000277763 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20215804/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

PEREZ, Carlos A. *et al.* Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall

treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. **Radiat Oncol Biol Phys**, v. 32, n. 5, p. 1275-1288, 1995.

PERRUCCI, Elisabetta *et al.* Encrusted cystitis after definitive radiotherapy for cervical cancer: a case report. **J Contemp Brachytherapy**, v. 8, n. 6, p. 541-543, 2016.

DOI: 10.5114/jcb.2016.62958 Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5241373/>. Acesso em: 28 jan. 2020.

PETEREIT, Daniel G. *et al.* The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. **Radiat Oncol Biol Phys**, v. 32, n. 5, p. 1301-1307, 1995.

PIGNOL, Jean-Philippe *et al.* A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. **J Clin Oncol.**, v. 26, n. 13, p. 2085-2092, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2488 Disponível em:

[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.15.2488?url\\_ver=Z39.88-](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.15.2488?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

[2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.15.2488?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed). Acesso em 14 abr. 2023

PIKULA, Debbye *et al.* Estenose vaginal pós-braquiterapia: ocorrências e repercussões em mulheres com câncer ginecológico. **Cogit. Enferm.(Online)**, v. 26, 2021. Disponível em:

[http://www.revenf.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1414-85362021000100361](http://www.revenf.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-85362021000100361).

Acesso em: 03 jul. 2022.

RIBEIRO, Camila Barbosa *et al.* Perfil epidemiológico das mulheres do município de Valença com lesões precursoras do câncer de colo de útero. **Rev Saber Digital**, v. 14, n. 3, p. 30-42, 2021. DOI: 10.24859/saberdigital.2021v14n3.1196 disponível em:

<https://revistas.faa.edu.br/saberdigital/article/view/1196>. acesso em: 16 jun 2022.

RODRIGUES, A. Efeitos biológicos e psicossociais da irradiação da pélvis feminina. **Isex Cadernos de Sexologia**, v. 4, p. 45-54, 2011.

ROSA, Sthefani da Cruz. Preditores a curto e a longo prazo da estenose vaginal em mulheres tratadas com teleterapia para câncer ginecológico. **Fisioterapia-Pedra Branca**, 2020.

Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/items/feb81037-6e75-443f-98b4-7c4329490d9d>. Acesso em: 12 ago. 2023.

SANTOS JR, Júlio César Monteiro dos. Radioterapia: lesões inflamatórias e funcionais de órgãos pélvicos. **Rev Bras Colo-proctol.**, v. 26, p. 348-355, 2006.

SARDINHA, AHL *et al.* Association between demographic variables and cervical cancer staging in elderly women: a retrospective study. **Online Braz J Nur**, v. 20, p. e20216479, 2021. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/06/1224610/6479-in.pdf>. Acesso em: 12 mai. 2022.

SELLORS, John W.; SANKARANARAYANAN, R. **Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginner's manual**. Chapter 11: Management that provides continuity of care women. Cancer Screening at IARC. Disponível em:

<https://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=11&lang=1>. Acesso em: 28 ago. 2023.

SEO, Young-Seok *et al.* The clinical utilization of radiation therapy in Korea between 2011 and 2015. **Cancer Res Treat.**, v. 50, n. 2, p. 345-355, 2018.



SHEN, Szu-Ching *et al.* Factors involved in the delay of treatment initiation for cervical cancer patients: a nationwide population-based study. **Medicine**, v. 95, n. 33, 2016.

SHIMAMOTO, Kumi *et al.* A study of treatments and outcomes in elderly women with cervical cancer. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.**, v. 228, p. 174-179, jun, 2018. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.032. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960201/> Acesso em: 02 fev 2021.

SILVA, Iléia Ferreira da *et al.* **Avaliação do tempo de espera no manejo terapêutico e seus efeitos na sobrevida de mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero em uma coorte hospitalar no INCA-II.** 138p. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências) Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2016.

SILVA, Priscila Mendonça Carneiro da *et al.* Conhecimento e atitudes sobre o Papilomavírus humano e a vacinação. **Esc. Anna Nery**, v. 22, 2018a.

SILVA, Ruan Carlos Gomes da *et al.* Perfil de mulheres com câncer de colo de útero atendidas para tratamento em centro de oncologia. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 18, p. 695-702, 2018b.

SILVA, Aline de Fátima *et al.* Efeitos adversos da radioterapia na pelve feminina no câncer de colo uterino: revisão integrativa. 2019.

SILVA, Thaynan Gonçalves da *et al.* Disfunção sexual em mulheres com câncer do colo de útero submetidas à radioterapia: análise de conceito. **Escola Anna Nery**, v. 25, 2021a.

SILVA, João Felipe Tinto *et al.* The perception of women regarding the prevention of cervical cancer and the performance of the Pap smear. **Res. Soc. Dev.**, v. 10, n. 12, 2021b. DOI: 10.33448/rsd-v10i12.20525. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/20525>. Acesso em: 21 fev. 2023.

SILVA, Isabella de Alcântara Gomes *et al.* Vacinação contra o papilomavírus humano em escolares brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar, 2019. **Rev Lat-Am Enfermagem**, v. 30, 2022.

SINGH, Manni *et al.* Radiodermatitis: a review of our current understanding. **Am J Clin Dermatol.**, v. 17, p. 277-292, 2016. Doi: 10.1007/s40257-016-0186-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27021652/>. Acesso em: 20 set. 2020.

SOARES, Marilu Correa *et al.* Câncer de colo uterino: atenção integral à mulher nos serviços de saúde. **Rev. Gaúcha de Enferm.**, v. 32, p. 502-508, 2011. DOI: 10.1590/S1983-14472011000300010 Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rgenf/a/qRxJWtLwNwZkCf8qJW3g6Ym/>. Acesso em: 20 set 2021.

SOARES, Míbsam Lysia Carvalho Alves *et al.* O custo da cura: vivências de conforto e desconforto de mulheres submetidas à braquiterapia. **Esc. Anna Nery**, v. 20, p. 317-323, 2016. Doi: 10.5935/1414-8145.20160043 Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ean/a/Cq86VYy94T3pZD66JRh9mZw/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 14 set. 2020

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. Diretrizes de tratamentos oncológicos. **Guias de Conduta SBOC**. Colo de útero. 2023. Disponível em: <https://sboc.org.br/diretrizes-publicas/versoes-finalizadas-2023>. Acesso em: 12 ago. 2023.

SOULÉ, Tomás *et al.* Análisis retrospectivo institucional de tratamiento quimio-radioterápico definitivo en cáncer de cuello uterino localmente avanzado. **Oncol clín.**, v. 21, n. 3, 2016.

SPERANDIO, Fabiana Flores *et al.* Efeitos cinético-funcionais do tratamento cirúrgico e radioterápico em mulheres tratadas por câncer de colo uterino: resultados preliminares. **Ter Man**, v. 50, p.: 148-56, 2012.

THE LANCET. Editorial. Eliminating cervical cancer. v.395. 2020.

THULER, Luiz Claudio Santos; BERGMANN, Anke; CASADO, Letícia. Perfil das pacientes com câncer do colo de útero no Brasil, 2000-2009: estudo de base secundária. **Rev Bras.**, v. 58, n. 3, p. 351-357, 2012.

TOUBOUL Cyril. *et al.* Treatment of cervical cancer. **Rev Prat**, v. 64, n. 6, p. 802-6, 2014.

TRIFILETTI, Daniel M. *et al.* Severe gastrointestinal complications in the era of image-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer. **Clin Ther.**, v. 37, n. 1, p. 49-60, nov., 2015. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.11.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444669/>. Acesso em: 20 ago. 2023.

TURKE, Karine Corcione *et al.* Manejo e Tratamento da Radiodermite em Pacientes Oncológicos: Série de Casos. **Clin Oncol Let.**, n. AheadOfPrint, 2020. Disponível em: <https://www.clinicaloncologyletters.com/journal/col/article/doi/10.4322/col.2019.006>. Acesso em: 05 fev. 2021.

UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL – UICC. **Thematic areas of work. Cervical cancer elimination**. 2022. Disponível em: [https://www.uicc.org/what-we-do/thematic-areas-work/cervical-cancer-elimination?gclid=Cj0KCQiA54KfBhCKARIsAJzSrdrrff\\_iMj6DwBy8VWY7ghUZeFAe9nKs11BDTxrqXy1XD30CQKVKg1UEaAnnBEALw\\_wcB](https://www.uicc.org/what-we-do/thematic-areas-work/cervical-cancer-elimination?gclid=Cj0KCQiA54KfBhCKARIsAJzSrdrrff_iMj6DwBy8VWY7ghUZeFAe9nKs11BDTxrqXy1XD30CQKVKg1UEaAnnBEALw_wcB). Acesso em: 06 fev. 2023.

VAZ, Ana Francisca *et al.* Quality of life and adverse events after radiotherapy in gynecologic cancer survivors: a cohort study. **Arch Gynecol Obstet.**, v. 284, p. 1523-1531, 2011. DOI: 10.1007/s00404-011-1886-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21442259/>. Acesso em: 10 mai. 2020.

VAZ, Guilherme Parreira *et al.* Perfil epidemiológico do câncer de colo de útero no estado do Tocantins no período de 2013 a 2019. **Rev Patol Toc.**, v. 7, n. 2, p. 114-17, 2020.

VELLOSO, Bruna Almeida Andrade *et al.* **Avaliação do tempo entre diagnóstico e tratamento do câncer de colo de útero e sua associação com as características clínicas**. Projeto de pesquisa (Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC). Recife, Pernambuco, 2018.

VIDAL, Maria Luiza Bernardo. **Efeitos adversos tardios subsequentes ao tratamento radioterápico para câncer de colo uterino na bexiga, reto e função sexual**. 94p, 2008.

Dissertação (Mestrado em Oncologia). Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2008.

VIDAL, Maria Luiza Bernardo *et al.* Disfunção sexual relacionada à radioterapia na pelve feminina: diagnóstico de enfermagem. **Rev Bras.**, v. 59, n. 1, p. 17-24, 2013.

WANG, YINUO *et al.* Incidence of radiation enteritis in cervical cancer patients treated with definitive radiotherapy versus adjuvant radiotherapy. **J Cancer Res Ther.**, v. 14, n. Suppl 1, p. S120-4, 2018. DOI: 10.4103/0973-1482.163762. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29578161/#:~:text=Results%3A%20Early%20radiation%20enteritis%20was,than%20that%20with%20adjuvant%20RT>. Acesso em: 13 mai. 2019.

WESTERVELD, Henrike *et al.* Dose-effect relationship between vaginal dose points and vaginal stenosis in cervical cancer: an EMBRACE-I sub-study. **Radiother Oncol.**, v. 168, p. 8-15, jan, 2022. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.12.034. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35063582/>. Acesso em: 15 dez. 2022.

WILD, C. P.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W. editors (2020). **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586> Acesso em: 05 dez. 2020.

WIT, Esther MK; HORENBLAS, Simon. Urological complications after treatment of cervical cancer. **Nat Rev Urol.**, v. 11, n. 2, p. 110-117, 2014. DOI: 10.1038/nrurol.2013.323. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24473416/>. Acesso em: 04 abr. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice**. 2ª ed. Geneva, Suíça, 2014. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 05 dez. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Cancer A. Cancer Country Profiles 2020**. Disponível em: [https://www.who.int/cancer/country-profiles/BRA\\_2020.pdf?ua=1](https://www.who.int/cancer/country-profiles/BRA_2020.pdf?ua=1) Acesso: 18 mai. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem B. Geneva: World Health Organization; 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. New WHO/IAEA publication provides guidance on radiotherapy equipment to fight cancer. Geneva/Vienna. 2021a. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/05-03-2021-new-who-iaea-publication-provides-guidance-on-radiotherapy-equipment-to-fight-cancer>. Acesso em: 30 de mar. de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. NEWS. **Henrietta Lacks' family appointed world health organization goodwill ambassadors for cervical cancer elimination**. Berlim 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/16-10-2022-henrietta-lacks--family-appointed-world-health-organization-goodwill-ambassadors-for-cervical-cancer-elimination>. Acesso em: 20 jun. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. United. Home. **About Us**. 2021b. Disponível em: <https://unitaid.org/about-us/#en>. Acesso em: 20 de jun. de 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Unitaïd. Statements. **Unitaid and global health partners reach 90% treatment target for women screened with cervical cancer in multi-country pilots**. Nov, 2022. Disponível em: <https://unitaid.org/news-blog/unitaid-and-global-health-partners-reach-90-treatment-target-for-women-screened-with-cervical-cancer-in-multi-country-pilots/#en>. Acesso em: 20 jun. 2023.

YANG, Lingyun *et al.* The outcomes and quality of life of young patients undergoing adjuvant radiotherapy versus non-radiotherapy following surgery treating early FIGO stage cervical squamous cell cancer in southwestern China. **Sc Rep.**, v. 10, n. 1, p. 9583, 2020. Doi: 10.1038/s41598-020-66661-y Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32533117/>. Acesso em: 10 jan. 2021.

YOSHIDA, Ken *et al.* Role of vaginal pallor reaction in predicting late vaginal stenosis after high-dose-rate brachytherapy in treatment-naïve patients with cervical cancer. **J Gynecol Oncol.**, v. 26, n. 3, p. 179-184, 2015. DOI: 10.3802/jgo.2015.26.3.179 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25925294/>. Acesso em: 25 ago. 2022.

ZEQUI, Stênio de C. *et al.* Atualização: complicações actínicas do sistema genital e urinário. **Acta oncol. bras.**, p. 22-8, 1997.

ZHEN, Hong Nan *et al.* Sexual quality of life in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy. **Acta Acad Med Sin.**, v. 41, n.4, p. 501-505, 2019.

ZHENG, Luyan; WU, Jie; ZHENG, Min. Barriers to and facilitators of human papillomavirus vaccination among people aged 9 to 26 years: a systematic review. **Sex Transm Dis.**, v. 48, n. 12, p. e255-62, 2021.

ZULIANI, Antonio Carlos *et al.* Brachytherapy for stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: survival and toxicity. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 56, p. 37-40, 2010.