



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - DCS
CURSO DE MEDICINA

BÁRBARA COSTA MENDONÇA

**PERFIL SÓCIO-DEMOGRÁFICO E DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM
CÂNCER DO COLO UTERINO**

MOSSORÓ

2023

BÁRBARA COSTA MENDONÇA

**PERFIL SÓCIO-DEMOGRÁFICO E DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM
CÂNCER DO COLO UTERINO**

Monografia apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Geison Moreira Freire, Prof. Mestre

Co-orientador: Franklin de Freitas Tertulino, Prof. Dr.

MOSSORÓ

2023

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

M539p Mendonça , Bárbara .
PERFIL SÓCIO-DEMOGRÁFICO E DE SOBREVIVÊNCIA DE
PACIENTES COM CÂNCER DO COLO UTERINO / Bárbara
Mendonça . - 2023.
63 f. : il.

Orientador: Geison Freire.
Coorientador: Franklin Tertulino.
Monografia (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Medicina, 2023.

1. Neoplasias . 2. Radioterapia. 3. Sobrevida.
I. Freire, Geison , orient. II. Tertulino,
Franklin, co-orient. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

BÁRBARA COSTA MENDONÇA

**PERFIL SÓCIO-DEMOGRÁFICO E DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM
CÂNCER DO COLO UTERINO**

Monografia apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Defendida em: 30/05/2023.

BANCA EXAMINADORA

Geison Moreira Freire, Prof. Me.
(UFERSA) Presidente

Franklin de Freitas Tertulino, Prof. Dr.
(UFERSA) Membro Examinador

Isabelle Cantídio Fernandes Diógenes, Profª. Me.
(UERN) Membro Examinador

Dedico este trabalho aos meus pais, que com grande esforço abraçaram minha jornada e enfrentam comigo todos os dias os ônus da distância, compartilhando e vibrando a cada conquista. Dedico também ao meu avô, que está sempre a postos em todas as necessidades e o qual sempre se esforçou para despertar em suas netas o prazer e apreço pela leitura.

AGRADECIMENTOS

Durante os meses que passei desenvolvendo este trabalho, tive o privilégio de receber ajuda e apoio de incontáveis pessoas, e sempre tive em mente o momento de escrever estes agradecimentos, com muito carinho, para poder retribuir de alguma forma.

Agradeço primeiramente e sempre à minha família, por ser fonte inesgotável de amor, suporte e incentivo, sempre acreditando em meu potencial (ainda que eu mesma tenha duvidado por tanto tempo). À minha mãe, Marise, por ter me apoiado desde antes do início dessa jornada rumo a um local distante e desconhecido, sem hesitar em me proporcionar todo suporte necessário para que eu chegasse até aqui. Ao meu pai, Hélio, por mesmo inicialmente receoso com minha escolha, tê-la respeitado e apoiado com tanto afeto. Ao meu avô, Nelson, e minhas irmãs, Amanda e Clarissa, que estão sempre presentes mesmo à distância, aguardando meu retorno ansiosos e vibrando com cada conquista. À Diana, minha afilhada, que mesmo sendo tão nova para saber disso, é uma das minhas maiores fontes de força. Amo vocês, e em breve estaremos juntos de novo, dessa vez definitivamente.

Agradeço com enorme alegria a toda equipe da LMECC, que me recebeu de braços abertos, com sorrisos e prontidão para ajudar - em especial à Dona Sandra, com seu cafezinho e abraço repletos de carinho; à Dona Quezia, sempre com sorrisos e também afetuosos abraços; a Laura e Anderson, que mesmo sempre tão atarefados, me auxiliaram de forma imensurável a acessar os prontuários e sistema, e que foram essenciais para que a coleta de dados deste trabalho fosse realizada. A LMECC é uma instituição muito especial, graças a seus profissionais, e foi muito gratificante e inspirador ver de perto o trabalho que realizam no âmbito do SUS.

Aos meus amigos, que me ouviram com tanta paciência desabafar sobre minhas inseguranças e cansaço durante a execução deste trabalho, e que sempre estiveram aqui me incentivando e me garantindo que eu conseguiria, mesmo nos momentos em que não acreditei nisso. Em especial ao Guilherme, à Karol e à Estela, sem a ajuda dos quais eu não completaria essa empreitada, e que tornaram a jornada mais leve e feliz com seu bom humor, prontidão e carinho. Vocês são muito especiais, meninos.

Por fim, agradeço ao meu orientador, Geison, e meu co-orientador, Franklin, por todas as orientações, ensinamentos e paciência com meu processo de aprendizado, e por me incentivarem a sempre dar o meu melhor.

“As coisas que nos assustam são maior número
do que as que efetivamente fazem mal”

Sêneca

RESUMO

O câncer do colo uterino destaca-se como um dos tipos de tumores malignos em mulheres no mundo, tendo maior prevalência em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, dentre eles o Brasil, onde apresenta-se como um dos cânceres mais comuns e com maiores taxas de mortalidade. A infecção persistente pelo Papilomavírus Humano (HPV) é a principal causa do câncer do colo uterino em até 99,7% dos casos, porém o desenvolvimento da doença relaciona-se a outros fatores de risco como hábitos comportamentais e de vida (múltiplos parceiros e/ou gestações, início precoce da vida sexual e tabagismo, por exemplo) e presença de infecções sexualmente transmissíveis. Este estudo objetivou analisar e descrever o perfil epidemiológico e de sobrevida de pacientes com neoplasia de colo uterino atendidas na Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer (LMECC) com admissão entre os anos de 2013 a 2019. Realizou-se um estudo epidemiológico observacional retrospectivo a partir de dados presentes nos prontuários de pacientes diagnosticadas com câncer do colo uterino registradas no arquivo da LMECC e do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Os dados foram registrados em Planilhas Google® e analisados a partir do programa estatístico Jasp versão 0.17.2.0, utilizando a estatística inferencial por meio do teste qui-quadrado e da regressão logística, além de Kaplan-Meier para análise da sobrevida. Foram identificados 338 prontuários, dos quais 190 foram excluídos do estudo. Dos 148 prontuários analisados, a mediana de idade no diagnóstico foi de 52 anos e a mediana de seguimento clínico foi de 29,5 meses. Quanto a hábitos comportamentais, apenas 34,5% não eram tabagistas nem etilistas. O principal estágio clínico agrupado encontrado foi o IIC1 (26,4%) e patológico agrupado foram os IB e IIA (ambos com 8,1%). A medida de tratamento mais utilizada foi a radioquimioterapia neoadjuvante. Foi obtida resposta completa em 74,2% dos pacientes que realizaram o tratamento neoadjuvante e 69 óbitos por câncer entre os 148 pacientes, obtendo-se a mediana estimada de 52 meses de sobrevida. Observou-se concordância dos resultados obtidos com as bibliografias mais atuais sobre o tema, sendo possível correlacionar os fatores de risco bem estabelecidos, como baixo nível socioeconômico e de escolaridade, com o desenvolvimento do câncer. Ademais, a idade de diagnóstico tardia e a predominância de estágios mais avançados demonstram a falha de rastreio e diagnóstico precoce do câncer de colo uterino em Mossoró, especialmente nas áreas rurais e cidades ao redor. Portanto, mostra-se necessária a implementação eficaz dos métodos de rastreio de câncer do colo uterino já propostos pelo SUS para identificar formas precoces, bem como lesões pré-neoplásicas, permitindo implementar tratamento em fases iniciais e determinando melhor prognóstico e menores gastos à Saúde Pública.

Palavras-chave: Neoplasias do Colo do Útero; Radioterapia; Análise de Sobrevida

ABSTRACT

Cervical cancer stands out as one of the types of malignant tumors in women worldwide, with a higher prevalence in underdeveloped and developing countries, including Brazil, where it is one of the most common cancers with the highest rates of mortality. Persistent infection by the Human Papillomavirus (HPV) is the main cause of cervical cancer in up to 99.7% of cases, but the development of the disease is related to other risk factors such as behavioral and life habits (multiple partners and /or pregnancies, early onset of sexual life and smoking, for example) and presence of sexually transmitted infections. This study aimed to analyze and describe the epidemiological and survival profile of patients with cervical cancer treated at the Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer (LMECC) admitted between 2013 and 2019. A retrospective observational epidemiological study was carried out from data present in the medical records of patients diagnosed with cervical cancer recorded in the LMECC file and the Mortality Information System (SIM). Data were recorded in Google Sheets® and analyzed using the statistical program Jasp version 0.17.2.0, using inferential statistics through the chi-square test and logistic regression, in addition to Kaplan-Meier for survival analysis. A total of 338 medical records were identified, of which 190 were excluded from the study. Of the 148 charts analyzed, the median age at diagnosis was 52 years and the median clinical follow-up was 29.5 months. As for behavioral habits, only 34.5% were neither smokers nor alcoholics. The main grouped clinical stage found was IIIC1 (26.4%) and grouped pathological were IB and IIA (both with 8.1%). The most used measure of treatment was neoadjuvant radiochemotherapy. A complete response was obtained in 74.2% of the patients who underwent neoadjuvant treatment and 69 deaths from cancer among the 148 patients, obtaining an estimated median of 52 months of survival. There was agreement between the results obtained and the most current bibliographies on the subject, making it possible to correlate well-established risk factors, such as low socioeconomic and educational levels, with the development of cancer. Furthermore, the late age at diagnosis and the predominance of more advanced stages demonstrate the failure of screening and early diagnosis of cervical cancer in Mossoró, especially in rural areas and surrounding cities. Therefore, it is necessary to effectively implement the screening methods for cervical cancer already proposed by the SUS to identify early forms, as well as pre-neoplastic lesions, allowing the implementation of treatment in the early stages and determining a better prognosis and lower public health costs.

Keywords: Uterine Cervical Neoplasms; Radiotherapy; Survival Analysis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– RM pré e pós-tratamento neoadjuvante curativo com 6 meses de evolução	38
Figura 2	– RM pré e pós-tratamento neoadjuvante curativo com 14 meses de evolução	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Número de prontuários excluídos.	29
Tabela 2	–	Dados demográficos dos prontuários de câncer do colo do uterino	30
Tabela 3	–	Tipos histológicos dos prontuários de câncer do colo uterino.	31
Tabela 4	–	Estadiamento clínico agrupado dos prontuários de câncer do colo uterino.	32
Tabela 5	–	Estadiamento patológico dos prontuários de câncer do colo uterino	33
Tabela 6	–	Descrição da radioterapia	34
Tabela 7		Descrição dos tratamentos cirúrgicos	35
Tabela 8		Valores absolutos e percentuais de recidivas locais, regionais e metástases à distância	36
Tabela 9		Resposta ao tratamento neoadjuvante	37
Tabela 10	–	Mortalidade por estadiamento agrupado	41
Tabela 11	–	Comparação entre óbitos/sobrevivência esperada e óbitos/sobrevivência obtidos na amostra	42
Tabela 12	–	Regressão logística para o risco do paciente não vir a óbito.	43

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Curva de sobrevida global pelo método de Kaplan-Meier

40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ANOVA	Análise de variância
APS	Atenção Primária à Saúde
BQTx	Braquiterapia
CEC	Carcinoma de células escamosas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID-10	Código Internacional de Doença
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HPV	Papiloma Vírus Humano
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LMECC	Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PET	Tomografia por emissão de prótons
RM	Ressonância magnética
RN	Rio Grande do Norte
RTx	Radioterapia externa
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
T2	Sequência de ressonância relacionada ao tempo de relaxamento transversal.
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNM	<i>Tumor, node, metastasis</i>
UICC	<i>International Union Against Cancer</i>
USG	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1	Aspectos gerais	17
2.2	Etiologia e fisiopatologia	17
2.3	Rastreio e prevenção	19
2.4	Estadiamento	20
2.5	Tratamento	21
2.5.1	Doença em estádios iniciais	21
2.5.2	Doença avançada	22
2.5.3	Tratamento adjuvante	22
2.5.4	Vigilância	23
2.6	Sobrevida e prognóstico	23
3	OBJETIVOS.....	25
3.1	Objetivo Geral	25
3.2	Objetivos específicos	25
4	METODOLOGIA	26
4.1	Caracterização do estudo	26
4.2	População	26
4.3	Amostra	26
4.4	Coleta de dados	26
4.5	Análise de dados	27
4.6	Implicações éticas	27
4.7	Limitações	28
5	RESULTADOS	29
5.1	Estadiamento clínico agrupado	31
5.2	Estadiamento patológico	33
5.3	Descrição dos tratamentos	33
5.4	Avaliação do prognóstico	35
5.5	Resposta ao tratamento neoadjuvante	36

5.6	Óbitos	40
5.7	Fatores prognósticos	42
6	DISCUSSÃO	44
7	CONCLUSÕES	49
	REFERÊNCIAS	51
	APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	54
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	59

1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino está entre os tipos mais frequentes de tumores malignos em mulheres em todo o mundo, sendo que 90% dos 270.000 casos mundiais ocorreram em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento em 2015 (COHEN, 2019). No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, a doença apresenta-se como o terceiro tipo de câncer mais incidente em mulheres, com um total de 17.010 casos novos estimados para 2023, que representa um risco de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2022). Quanto à mortalidade, apresenta-se como o quarto mais frequente no sexo feminino no país, com a taxa de 4,60 óbitos/100 mil mulheres em 2020 (BRASIL, 2022). Na região Nordeste, o câncer do colo do útero é o segundo mais incidente (17,59/100 mil), com a estimativa de 12,06 para cada 100 mil mulheres no estado do Rio Grande do Norte para o ano de 2023 (BRASIL, 2022).

O câncer do colo uterino tem como principal causa em até 99,7% dos casos a infecção persistente pelo Papilomavírus Humano (HPV). Já foram identificados mais de 200 tipos do vírus, porém os tipos mais frequentemente relacionados à doença são o HPV-16 (50%) e HPV-18 (10%), dentre os 12 tipos oncogênicos já identificados (JOHNSON et al., 2019). Porém, apesar de raros, já foram registrados casos de câncer do colo uterino sem presença de HPV, que foram associados ao desenvolvimento de adenocarcinomas de estadiamento avançado e baixa sobrevida (JOHNSON et al., 2019).

Além da presença do vírus, outros fatores de risco estão associados ao desenvolvimento e progressão da doença, como os fatores comportamentais e presença de outras infecções sexualmente transmissíveis, como clamídia, herpes genital ou HIV (JOHNSON et al., 2019). Dentre os comportamentos de risco para o desenvolvimento do câncer do colo uterino, destacam-se fatores associados à vida sexual, como idade da primeira relação sexual (quanto mais jovem, maior o risco, sendo esse até duas vezes maior quando a relação é antes dos 18 anos), número de parceiros sexuais (até três vezes maior com 6 ou mais parceiros), presença de parceiro sexual de alto risco e elevado número de gestações (JOHNSON et al., 2019; COHEN et al., 2019).

Destaca-se também o tabagismo ativo ou passivo (esse último em menores proporções), podendo variar de acordo com a frequência do fumo e tempo de exposição ao tabaco, cujos subprodutos danificam o DNA celular cervical e podem contribuir para a redução da resposta imune às infecções por HPV. Essas alterações podem ser reversíveis com

a interrupção do tabagismo (JOHNSON et al., 2019; COHEN et al., 2019; HOFFMAN, 2014). Ademais, o uso de contraceptivos orais por tempo prolongado (mais de 5 anos) também está associado ao aumento do risco câncer do colo uterino (JOHNSON et al., 2019), visto que tais fármacos promovem a proliferação celular e o componente estrogênico apresenta ação anti-apoptótica (HOFFMAN, 2014).

Nesse contexto, no qual há clara associação entre indicadores socioeconômicos e fatores de risco bem definidos como álcool, tabagismo e comportamentos sexuais de risco com o desenvolvimento do câncer do colo uterino, é primordial para a saúde pública o conhecimento sobre a epidemiologia da doença, permitindo uma melhor adequação das políticas públicas e protocolos de tratamento ao contexto trabalhado. Essa necessidade torna-se ainda mais urgente no Brasil, em vista à relevância epidemiológica e social que o câncer do colo uterino representa na sociedade brasileira, especialmente nas regiões Norte e Nordeste.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Aspectos gerais

A forma mais frequente do câncer do colo do útero, o carcinoma espinocelular (CEC) origina-se do epitélio de revestimento, caracteristicamente na junção escamocolunar (JEC) a partir de uma lesão displásica pré-existente e corresponde a cerca de 75% dos cânceres do colo uterino, seguido do adenocarcinoma, que representa 20 a 25% dos casos da doença e surge nas células colunares endocérvice, tendo como principal subtipo o mucinoso (HOFFMAN, 2014). Esse último, por desenvolver-se dentro do canal cervical, é o principal responsável pelo câncer em forma de barril, que pode ser palpado durante o exame da pelve em estágios mais avançados (LIAO et al., 2021).

2.2 Etiologia e fisiopatologia

Como já foi abordado, o desenvolvimento de câncer do colo uterino relaciona-se quase sempre à presença de infecção persistente pelo HPV, que pode gerar uma doença cervical displásica pré-invasiva e essa pode, por sua vez, evoluir ao longo de um período geralmente de anos para um câncer invasivo (HOFFMAN, 2014). Porém, é importante destacar que o desenvolvimento de tal lesão é complexo e relaciona-se a outros fatores, como ambientais, da

imunidade do hospedeiro, variação genômica de células somáticas e fatores epigenéticos, responsáveis por modificações estruturais que afetam a expressão gênica (HOFFMAN, 2014; FANG et al., 2014).

O local mais comumente afetado por lesões pré-invasivas é a região de transição entre o epitélio escamoso que recobre o ectocérvice e o epitélio colunar que recobre o endocérvice. Os tipos oncogênicos do HPV mais relacionados ao desenvolvimento de lesões displásicas no epitélio são os tipos 16 e 18, que acessam a camada basal do epitélio por meio de micro lesões ou abrasões (BALASUBRAMANIAM et al., 2019). Os sorotipos oncogênicos apresentam a capacidade de integração ao DNA do hospedeiro, determinando a replicação do vírus e formação de suas proteínas de replicação iniciais (dentre elas, E1 e E2), que são altamente expressas no início da infecção e estão relacionadas a alterações como lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) no Papanicolaou (HOFFMAN, 2014). Além dessas, o HPV expressa outras 4 proteínas com importância fisiopatológica: E4, E5, E6 e E7. Algumas dessas proteínas serão responsáveis pela evasão ao sistema imune, com inibição da expressão do Complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I, inibição da expressão de receptores do tipo Toll (TLR) por macrófagos, células de Langerhans e Natural Killers (NK) e outras ações, que permitem a persistência da infecção pelo vírus (BALASUBRAMANIAM et al., 2019).

As principais proteínas virais atuantes no desenvolvimento do câncer do colo uterino são as oncoproteínas E6 e E7, que causam alteração na função celular do hospedeiro, a partir da atuação em genes supressores tumorais. A oncoproteína E6 liga-se ao gene p53 e causa sua degradação, impedindo a apoptose da célula acometida e garantindo a continuidade de sua replicação. Já a oncoproteína E7 liga-se e degrada o gene do retinoblastoma (pRb), levando à entrada na fase S do ciclo celular, à proliferação celular e permitindo a replicação viral (BALASUBRAMANIAM et al., 2019; HOFFMAN, 2014). De acordo com Balasubramaniam et al. (2019), o HPV causa essas alterações no gene hospedeiro para permitir sua replicação utilizando a maquinaria celular. O processo de desenvolvimento do câncer propriamente dito é longo (geralmente dura anos), passando antes do estado normal do tecido para lesões neoplásicas intraepiteliais cervicais (NIC I, NIC II/III), que podem evoluir para um carcinoma *in situ* ou carcinoma invasivo caso não tratadas ou caso o tipo HPV envolvido seja capaz de desativar as funções celulares do hospedeiro. Esse processo é possibilitado pelo acúmulo e

proliferação desordenada das células acometidas e pela angiogênese, que permite o crescimento do tumor e a formação de metástases (BALASUBRAMANIAM et al., 2019).

2.3 Rastreio e prevenção

Do ponto de vista epidemiológico, os números do câncer do colo uterino em um país estão intrinsecamente relacionados ao seu estágio de desenvolvimento, sendo mais presentes em países menos desenvolvidos, devido a fatores como menor acesso ao rastreamento, baixa cobertura vacinal contra HPV e barreiras culturais e tecnológicas (JOHNSON et al., 2019; VU et al., 2018). Idealmente, a prevenção e controle do câncer do colo uterino deve reunir diferentes níveis de prevenção, sendo a prevenção primária com vacinas contra HPV, a prevenção secundária com rastreamento e tratamento de lesões pré-cancerosas e a prevenção terciária com identificação de câncer invasivo e seu tratamento (VU et al., 2018).

No Brasil, a vacina quadrivalente contra HPV foi implementada no Programa Nacional de Imunização (PNI) em 2014, e já apresenta como resultado a redução da incidência de verrugas genitais. Porém, a vacina quadrivalente apresenta limitação contra outros tipos de oncogênicos do HPV além do 16 e 18, como o 31, 33, 45, 52 e 58, que apresentam uma correlação significativa com o câncer do colo uterino (18,3%) e podem ser prevenidos com o uso da vacina nonavalente, ainda não implementada na rede pública do país (RIBEIRO et al., 2020). Ademais, a cobertura da vacinação contra HPV no Brasil também é desafiada pela heterogeneidade socioeconômica, barreiras culturais que geram resistência à adesão e possível falha nas gestões estaduais quanto à distribuição vacinal, principalmente no que concerne à segunda dose da vacina (MOURA et al., 2021).

O rastreamento de lesões pré-cancerosas e cancerosas é feito por meio do exame preventivo ou Papanicolau, que apresenta importância fundamental para a detecção precoce e tratamento dessas lesões pré-cancerosas ou de alto grau, que podem, após anos, evoluir para o câncer do colo uterino (TSIKOURAS et al., 2016). No Brasil, estão em vigor as Diretrizes para o Rastreamento do Câncer do Colo de Útero (BRASIL, 2016), que determinam que esse rastreamento deve ser realizado em mulheres a partir dos 25 anos que já iniciaram a vida sexual. Devem ser realizados os dois primeiros exames com intervalo de 1 ano e, caso ambos sejam negativos, o intervalo passa a ser de 3 anos até os 64 anos. O exame Papanicolaou é

importante também para avaliar a necessidade de outros tipos de intervenção e exames, como colposcopia, biópsia, cirurgia e/ou quimio e radioterapia (BRASIL, 2016; LOPEZ et al., 2017).

2.4 Estadiamento

O estadiamento do câncer do colo uterino é determinado clinicamente baseando-se no tamanho do tumor e seu grau de extensão. Podem ser utilizados de forma combinada o exame físico, procedimentos endoscópicos (cistoscopia e retossigmoidoscopia) e exames de imagem (COHEN et al., 2019). Existem dois sistemas utilizados para estadiamento, que consistem no sistema da *International Federation of Obstetrics* (FIGO) e o sistema *tumor, node, metastasis* (TNM), produzido pelo *International Union Against Cancer* (UICC) e *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), respectivamente (OLAWAIYE et al., 2021).

O sistema de estadiamento FIGO baseia-se, atualmente, no exame clínico geral e ginecológico e achados imaginológicos e patológicos, quando disponíveis, como a retossigmoidoscopia ou cistoscopia quando há suspeita de invasão de intestino terminal e/ou bexiga (LIAO et al., 2021). Existem quatro categorias com subdivisões, que são: estágio I, no qual o carcinoma está restrito ao cérvix; estágio II, no qual o carcinoma tornou-se invasivo a outros tecidos, mas ainda não atingiu a parede pélvica ou o terço inferior da vagina; estágio III, no qual há invasão do terço inferior da vagina e/ou parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou disfunção renal; estágio IV, caracterizado pelo envolvimento da mucosa vesical ou retal ou órgãos adjacentes (BHATLA et al., 2018).

O sistema TNM atualmente utiliza todos os tipos de exames de imagem, como radiografias, ultrassonografia (USG), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de prótons (PET) (OLAWAIYE et al., 2021). O sistema baseia-se em três categorias, sendo: T (*tumor*), que sobrepõe-se ao sistema FIGO, com a adição das subcategorias TX e T0, nas quais o tumor primário não pode ser acessado e não há evidência de tumor primário, respectivamente; N (*node*), que considera o envolvimento de linfonodos pélvicos e para-aórticos, que são indicativos de mau prognóstico e podem ser analisados por meio de achados radiológicos e cirúrgicos, como aspiração, biópsia e linfadenectomia; por último, M (*metastasis*) baseia-se no achado de metástases

distantes, como metástases em linfonodos inguinais, doença peritoneal, pulmonar, hepática ou óssea, desconsiderando metástases em linfonodos pélvicos, para-aórticos ou na vagina (OLAWAIYE et al., 2021). Com fins de avaliação para planejamento terapêutico, a RM é o exame de escolha quando disponível, pois é fidedigno ao comprometimento locorregional do tumor e por apresentar maior valor preditivo negativo (VPN) em relação à extensão do tumor para reto e bexiga. Dessa forma, poupa-se o uso de exames mais invasivos, como a cistoscopia e a retossigmoidoscopia (LIAO et al., 2021).

Complementa-se o estadiamento clínico e imagiológico quando o tratamento é cirúrgico a partir do estadiamento patológico ou cirúrgico, que se baseia nos exames anteriores ao procedimento e na observação cirúrgica e relatórios patológicos das peças obtidas (LIAO et al., 2021).

2.5 Tratamento

Diversos fatores devem ser considerados para a escolha do tratamento do câncer do colo uterino, como o estadiamento, presença de metástases, tamanho do tumor, idade da paciente, presença de gravidez (e seu estágio). As opções de tratamento incluem cirurgia, uso de radiação e quimioterapia, de forma isolada ou combinada (JOHNSON et al., 2019).

2.5.1 Doença em estádios iniciais

De forma geral, para estádios de doença iniciais, opta-se pela cirurgia ou radioterapia pélvica, porém, essa última, assim como a quimiorradiação, pode causar falência ovariana em pacientes pré-menopausa e levar às complicações da deficiência hormonal intrínseca. Quanto ao uso de quimioterapia e radioterapia, verificou-se que a combinação de ambas (radioterapia + cisplatina ou cisplatina/fluorouracil) reduziu o risco de morte em cerca de 30-50% em comparação à radioterapia sozinha em pacientes estádios IB3, II, III e IVA (NCCN, 2023).

Quando opta-se pelo tratamento cirúrgico, o tipo de cirurgia é decidido baseando-se no tamanho, estadiamento do tumor e desejo de preservação da fertilidade, em caso de mulheres mais jovens (LIAO et al., 2021). A conização, método diagnóstico, pode ser utilizada como terapia definitiva em lesões no estágio IA1, caso não haja invasão linfovascular. Caso haja invasão linfovascular, pode ser realizada conização (com margens livres) em combinação com

mapeamento laparoscópico de linfonodo satélite/linfadenectomia. Para tumores com estadiamento FIGO IA2, IB1, IB2 e alguns IB3-IIA1, a histerectomia radical com linfadenectomia bilateral é a abordagem indicada caso a preservação de fertilidade não seja necessária/desejada, porém, no estágio IA2 ainda é possível realizar a conização seguida de observação caso as margens e dissecação de linfonodos pélvicos estejam negativos. Por fim, a traquelectomia pode ser utilizada em carcinoma *in situ* e em estádios IA1, enquanto a traquelectomia radical com linfadenectomia por laparoscopia pode ser uma opção para manutenção da fertilidade em indivíduos selecionados com lesão em estágio IA2, IB1 e lesões IB2 (<2 cm) em casos selecionados (NCCN, 2023).

2.5.2 Doença avançada

Inclui tradicionalmente pacientes em estádios IIB até IVA, porém atualmente alguns autores incluem pacientes em estágio IB3 e IIA2. Dessa forma, em pacientes sem acometimento linfonodal e com doença limitada à pelve, o tratamento consiste na irradiação externa combinada com quimioterapia com platina e braquiterapia. Os regimes preferenciais são, em ordem: cisplatina semanal, carboplatina (para pacientes intolerantes à cisplatina) ou cisplatina/fluoruracila a cada 3 ou 4 semanas. Estudos atuais demonstram ainda a superioridade do regime de cisplatina/gencitabina com radioterapia externa + 2 ciclos adicionais de cisplatina/gencitabina em comparação ao regime padrão anteriormente citado (NCCN, 2023). Para pacientes com acometimento de linfonodos pélvicos ou para-aórticos, a recomendação é de realização de seguimento com imagens para identificação de metástases e tratamento com radioterapia externa de campo estendido, braquiterapia e quimioterapia com platinum. Caso positivo para doença metastática, o recomendado é a quimioterapia e avaliação individual para necessidade de radioterapia externa para controle local e de sintomas (NCCN, 2023).

2.5.3 Tratamento adjuvante

A adjuvância com quimio-radioterapia após histerectomia radical aumenta a sobrevida das pacientes de doença de estádios mais precoces de alto risco (linfonodos pélvicos positivos, margem cirúrgica positiva e/ou paramétrio positivo). Nesses casos, o tratamento adjuvante recomendado é radioterapia pélvica externa com quimioterapia concomitante

contendo platinum, com ou sem braquiterapia. Esta última é indicada principalmente para pacientes com margens de mucosa vaginal acometidas (NCCN, 2023).

2.5.4 Vigilância

Para identificação de possíveis recidivas ou metástases, a NCCN recomenda que sejam realizadas consultas com coleta da história e exame físico após o fim do tratamento a cada 3 a 6 meses por 2 anos, 6 a 12 meses por outros 3 a 5 anos e, após isso, anualmente. Em caso de pacientes de alto risco e em outros casos a serem avaliados individualmente, o acompanhamento deve ser mais recorrente nos primeiros 2 anos (NCCN, 2023).

A paciente deve ser orientada acerca dos sintomas que podem sugerir recidiva (corrimento vaginal, perda de peso, anorexia, dor pélvica, lombar ou nas coxas e tosse persistente) e sobre as mudanças de estilo de vida para sua prevenção (cessação do tabagismo, tratamento da obesidade, nutrição adequada, saúde sexual, terapia hormonal, entre outras) (NCCN, 2023).

2.6 Sobrevida e prognóstico

A análise de sobrevivência é uma ferramenta para estudos prospectivos que busca mensurar o tempo decorrido entre um ponto fixado para início de observação (momento em que o participante entra no estudo) e a ocorrência de um desfecho (por exemplo, morte ou ocorrência de doença), podendo ser medido em anos, meses, semanas ou dias. Neste tipo de análise, nem sempre o pesquisador consegue observar a ocorrência do evento de interesse para todos os participantes selecionados para a pesquisa. Nesses casos, os dados desses participantes são chamados de “censurados”, e podem ocorrer por desistência de participação, óbito por outras causas, entre outros (VIEIRA, 2023; LUNARDI, 2020).

A particularidade desse tipo de estudo é que o objetivo principal é observar o efeito de fatores prognósticos e/ou de risco para o desfecho, ao invés de focar no desfecho em si (LUNARDI, 2020). Para realizar a avaliação e estudo desses dados, pode ser utilizada a curva de Kaplan-Meier, a qual pressupõe que os pacientes com dados censurados têm as mesmas chances de sobrevivência que os que puderam ter o desfecho acompanhado (VIEIRA, 2023).

Tratando-se de câncer do colo do útero, a sobrevida esperada após o tratamento no estágio I é de 85% (com radioterapia ou cirurgia). Nos estádios iniciais, a sobrevida depende de fatores de risco para recorrência, sendo eles fatores intermediário (grande tamanho, invasão de estroma cervical e invasão do espaço linfovascular) e fatores de alto risco (margens da peça cirúrgica positivas, linfonodos com metástases e envolvimento microscópico do paramétrio) (LIAO et al., 2021).

No que tange aos fatores de risco intermediário, o tamanho da lesão é um preditor independente, chegando a apresentar 60% de sobrevida em pacientes com tumor primário de diâmetro maior que 2 cm e 40% de sobrevida quando o tumor é maior que 4 cm. Em relação aos fatores de risco alto, a metástase linfonodal é a variável mais importante para avaliação da sobrevida da paciente, sendo esta de 85 a 90% dentro de cinco anos para linfonodos negativos, caindo para 20 a 74% com gânglios positivos (dependendo de sua localização, número de linfonodos comprometidos e seu tamanho) (LIAO et al., 2021) .

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar o perfil epidemiológico e de sobrevida de pacientes com neoplasia de colo uterino atendidas na Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer (LMECC) com admissão entre os anos de 2013 a 2019.

3.2 Objetivos específicos

- Correlacionar sobrevida global e sobrevida livre de doença com fatores prognósticos;
- Caracterizar epidemiologicamente a amostra de pacientes diagnosticadas com câncer do colo uterino registradas na LMECC entre os anos de 2013 e 2019;
- Descrever a terapia/tratamento utilizado para os casos diagnosticados de câncer do colo uterino com admissão na LMECC;
- Avaliar retrospectivamente a resposta terapêutica ao tratamento com radio e quimioterapia através de exames de imagem feitos durante o seguimento oncológico.

4. METODOLOGIA

4.1 Caracterização do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo observacional retrospectivo de delineamento transversal realizado a partir da coleta e análise de dados presentes nos prontuários eletrônicos e físicos de pacientes diagnosticadas com câncer do colo uterino tratadas na Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer (LMECC).

4.2 População

Foram selecionados prontuários pertencentes a pacientes diagnosticadas com câncer do colo uterino registradas no arquivo da LMECC, no município de Mossoró/RN, Brasil.

4.3 Amostra

Para seleção dos prontuários, foram utilizados os critérios de inclusão:

- Pacientes diagnosticadas com câncer invasivo de colo uterino através de exame anátomo-patológico;
- Pacientes maiores de 18 anos;
- Prontuários registrados entre os anos de 2013 a 2019;

Foram utilizados os critérios de exclusão:

- Prontuários que não apresentem informações necessárias para a coleta de dados;
- Pacientes diagnosticadas com outros tipos de câncer ou em que houve imprecisão quanto a essa informação;
- Prontuários de pacientes que não realizaram radioterapia externa;
- Pacientes diagnosticadas com NIC I/II/III ou carcinoma *in situ*;
- Pacientes que compareceram à LMECC para tratamento de recidiva de câncer do colo do útero;
- Pacientes que desistiram do tratamento ou em que houve perda de seguimento.

4.4 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por acesso aos prontuários do banco de dados físico da LMECC, no município de Mossoró (RN), e por meio do acesso remoto aos prontuários eletrônicos registrados no banco de dados digital da LMECC. Foram selecionados os prontuários que continham informações suficientes para o delineamento epidemiológico. O instrumento de coleta de dados incluiu as informações como idade ao diagnóstico, hábitos comportamentais (tabagismo e etilismo), profissão, tempo de seguimento, tipo e grau histológico, dados de TC/RM pré e pós tratamento, estadiamento (FIGO, TNM e agrupado) cirurgia e anatomopatológico, radioterapia, quimioterapia, prognóstico (recidivas ou metástases) mortalidade e sobrevida (APÊNDICE A).

A coleta no SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade) foi realizada entre as datas de 07 de dezembro de 2022 e 09 de janeiro de 2023, sendo inseridos o nome e sobrenome da paciente e da mãe, obtidos pelos registros na LMECC. O sistema possibilitou aferir se houve morte e a causa do óbito, caso houvesse, por meio do código correspondente no CID-10 (Classificação Internacional de Doenças - 10ª edição).

4.5 Análise de dados

Os dados foram inseridos no Google Planilhas para tabulação e exportados para análise no programa estatístico Jasp versão 0.17.2.0 (JASP, 2023). A análise utilizou a estatística descritiva para sumarização dos dados por meio da identificação de frequências, porcentagens, médias e desvio padrão. Também foi utilizado a estatística inferencial por meio do teste qui-quadrado e da regressão logística, ambos adotando significância estatística a 5% ($p < 0,05$).

4.6 Implicações éticas

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Liga Norte Riograndense Contra o Câncer sob o parecer N° 5.167.721 e CAAE: 53979321.4.0000.5293 (ANEXO A). O mesmo foi isento de apresentação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo CEP por tratar-se de um estudo com uso de informações disponíveis em prontuários médicos e cuja análise foi feita de forma anônima.

4.7 Limitações

O presente estudo teve como principais limitações a ausência de alguns dados relevantes para as estatísticas, como a detecção de HPV (ausente na totalidade das amostras) e informações precisas sobre hábitos de vida (tempo de tabagismo e nº maços/dia e tempo de etilismo e nº de doses/dia). Ainda, em parte dos prontuários não estavam disponíveis os laudos de exames de imagem pré-tratamento e informações precisas sobre o tipo de cirurgia realizada.

Outra limitação encontrada foi referente ao seguimento das pacientes pós-tratamento. Muitas das pacientes, após realizarem o tratamento inicialmente proposto, com ou sem resposta positiva nos exames de imagem pós-tratamento, deixaram de voltar à LMECC para realizar as consultas de vigilância no período preconizado de acordo com os manuais da NCCN, tendo seu desfecho sido obtido apenas pelos dados de mortalidade do SIM.

Ademais, não foram encontrados os prontuários físicos de parte da amostra selecionada, fator que limitou a coleta de dados e culminou na exclusão dos referidos prontuários, visto que as informações no banco de dados digital não eram suficientes para integrar à pesquisa.

5 RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 338 prontuários no banco de dados da LMECC que poderiam servir aos propósitos da pesquisa. Destes, 190 foram excluídos devido aos motivos descritos na Tabela 1 abaixo:

Tabela 1 - Número de prontuários excluídos. (LMECC, 2013-2019)

Critérios	Excluídos
Informações insuficientes	56
Não realizou radioterapia	53
NIC/Ca <i>in situ</i>	40
Admissão por recidiva	12
Imprecisão diagnóstica/Topografia	10
Desistência/perda de seguimento	10
Outros	9
Total	190

Fonte: Elaboração própria

Dos 148 prontuários selecionados para a análise dos dados, a mediana de idade no diagnóstico foi de 52 anos e a mediana de seguimento clínico foi de 29,5 meses. No tocante aos hábitos comportamentais, 36 (24,3%) eram tabagistas, 24 (16,2%) eram etilistas, 37 (25,0%) eram tabagistas e etilistas e 51 (34,5%) não eram tabagistas nem etilistas. Quanto às profissões, houve predomínio de prontuários de pacientes que se declararam “do lar” com 41 prontuários (27,7%), seguido de “aposentada” com 40 prontuários (27,0%), “agricultora” com 28 (18,9%), “doméstica” com 7 (4,7%). Outras profissões corresponderam a 32 pacientes (21,7%). Não havia informações sobre detecção de HPV em nenhum dos prontuários

Quanto à escolaridade, 63 (42,6%) não apresentavam, 43 (29,1%) estavam registradas como Fundamental incompleto, 16 (10,8%) Nível Médio, 12 (8,1%) Nenhuma, 12 (8,1%) Fundamental completo e 2 (1,4%) Nível Superior completo.

Tabela 2 - Dados demográficos dos prontuários de Câncer do colo uterino (n=148). (LMECC, 2013-2019)

Idade ao diagnóstico			52 anos (<i>mediana</i>)		
Hábito comportamental	N	%	Grau de instrução	N	%
Tabagismo	36	24,3	Nenhuma	12	8,1
Etilismo	24	16,2	Fundamental incompleto	43	29,1
Tabagismo e etilismo	37	25,0	Fundamental completo	12	8,1
Nenhum	51	34,5	Nível Médio	16	10,8
Total	148	100,0	Superior incompleto	0	0
			Superior completo	2	1,3
			Não informado	63	42,6
			Total	148	100,0

Profissão	N	%
“Do lar”	41	27,7
Aposentada	40	27,0
Agricultora	28	18,9
Doméstica	7	4,7
Outra	32	21,7
Total	148	100,0

N: número absoluto de prontuários

%: porcentagem de prontuários

Fonte: Elaboração própria

O tipo histológico predominante na amostra foi o carcinoma de células escamosas (CEC) em 124 prontuários (83,8%), seguido de adenocarcinoma em 17 (11,5%), outros tipos em 6 (4,1%) e 1 (0,7%) não informado.

Tabela 3 - Tipos histológicos dos prontuários de Câncer do colo uterino (n=148). (LMECC, 2013-2019).

Tipo histológico	N	%
CEC	124	83,8
Adenocarcinoma	17	11,5
Outro	6	4,1
Não informado	1	0,7
Total	148	100

N: número absoluto de prontuários

%: porcentagem de prontuários

Fonte: Elaboração própria

5.1 Estadiamento clínico agrupado

Para o estadiamento clínico agrupado, foram consideradas as pacientes que não realizaram tratamento cirúrgico. Os estadiamentos clínicos mais frequentemente encontrados foram IIIC1 com 39 (26,4%), IIIB com 19 (12,8%), IVA com 15 (10,1%), IIB com 13 (8,8%) e IIA2 com 8 (5,4%). Os demais corresponderam a: IA, IB1 e IIIA1 cada um com 1 (0,7% cada), IB3, IIA e IVB com 2 (1,4%) cada e IIIA, IIIC2 e “não estadiados” com 3 (2%) cada. Nos demais prontuários, correspondentes a 36 (24,3%) não foi feito estadiamento agrupado clínico pois as pacientes foram submetidas a cirurgia para tratamento.

Tabela 4 - Estadiamento clínico agrupado dos prontuários de câncer do colo uterino (n=148). (LMECC, 2013-2019).

Estadiamento agrupado	N	%
IA	1	0,7
IB1	1	0,7
IB3	2	1,4
IIA	2	1,4
IIA1	1	0,7
IIA2	8	5,4
IIB	13	8,8
IIIA	3	2,0
IIIB	19	12,8
IIIC1	39	26,4
IIIC2	3	2,0
IVA	15	10,1
IVB	2	1,4
NA	36	24,3
NI	3	2,0
Total	148	100

N: número absoluto de prontuários

%: porcentagem de prontuários

NA: não se aplica (pacientes submetidas a cirurgia)

NI: estadiamento não informado/dados insuficientes

Fonte: Elaboração própria

5.2 Estadiamento patológico

O estadiamento patológico agrupado obtido nas pacientes operadas teve predominância dos estádios IB e IIA, ambos representando 12 (8,1%) do total de prontuários, cada um; em seguida, foi predominante o estágio IIIC com 7 (4,8%), estágio IVA com 3 (2%), IIB com 2 (1,4%) e estádios IIIA, IIIB e T0 cada um com 1 (0,7%). As pacientes que não realizaram cirurgia corresponderam a 109 (73,6%) do total.

Tabela 5 - Estadiamento patológico dos prontuários de câncer do colo uterino (n=148) (LMECC, 2013-2019).

Estadiamento patológico	N	%
IB	12	8,1
IIA	12	8,1
IIB	2	1,4
IIIA	1	0,7
IIIB	1	0,7
IIIC	7	4,8
IVA	3	2
T0	1	0,7
NA	109	73,6
Total	148	100

N: número absoluto de prontuários

%: porcentagem de prontuários

NA: não se aplica (pacientes não submetidas a cirurgia)

Fonte: Elaboração própria

5.3 Descrição dos tratamentos

Quanto aos tratamentos realizados, 112 pacientes (75,7%) realizaram radioterapia externa neoadjuvante, enquanto 36 (24,3%) realizaram esse tratamento na modalidade

adjuvante. Outrossim, 125 pacientes (84,5%) foram submetidas a braquiterapia, enquanto 23 (15,5%) não o foram. A radioterapia externa de paramétrios foi realizada em 99 pacientes (66,9%), enquanto o restante - 49 (33,1%) - não foram submetidas à irradiação de paramétrios.

Tabela 6 - Descrição da radioterapia (n=148). (LMECC, 2013-2019)

RTx	N	%
Neoadjuvante	112	75,7
Adjuvante	36	24,3
Total	148	100

BQTx	N	%
Sim	125	84,5
Não	23	15,5
Total	148	100

Paramétrios	N	%
Sim	99	66,9
Não	49	33,1
Total	148	100

RTx: Radioterapia externa

BQTx: Braquiterapia

N: número absoluto de prontuários

%: porcentagem de prontuários

Fonte: Elaboração própria

No total, 129 pacientes (87,2%) foram submetidas à quimioterapia, enquanto 19 (12,8%) não foram. O quimioterápico mais utilizado foi a cisplatina (CDDP), sendo utilizado

de forma isolada em 19,6 % do total de pacientes e de forma combinada com outros quimioterápicos como GEMZAR (Gemcitabina), CARBO (Carboplatina) e/ou TAXOL (Paclitaxel).

Do total de participantes, 104 (70,3%) não realizaram nenhum tipo de cirurgia; 2 (1,4%) realizaram histerectomia; 10 (6,8%) realizaram histerectomia radical; 30 (20,3%) realizaram histerectomia radical ampliada e 2 (1,4%) realizaram outro tipo de cirurgia. Ademais, 31 pacientes (20,9%) foram submetidas a linfadenectomia pélvica; 11 (7,4%) realizaram cirurgia mas não fizeram linfadenectomia pélvica; 2 (1,4%) não tiveram esse dado informado e 104 (70,3%) não realizaram cirurgia, logo, não foram submetidas a linfadenectomia pélvica.

Tabela 7 - Descrição dos tratamentos cirúrgicos. (LMECC, 2013-2019)

Tipo de cirurgia	N	%
Histerectomia	2	1,4
Histerectomia Radical	10	6,8
Histerectomia Radical Ampliada	30	20,3
Outro	2	1,4
NA	104	70,3
Total	148	100

N: número absoluto de prontuários

%: porcentagem de prontuários

Fonte: Elaboração própria

5.4 Avaliação do prognóstico

As recidivas locais ocorreram em 12 pacientes (8,1%), sendo ausentes em 101 (91,9%) e “não informado” em 35 (23,65). As recidivas regionais estavam presentes em 10 pacientes (6,8%), ausentes em 104 (70,3%) e não foram informadas em 34 (23%). Ademais, 15 pacientes (10,1%) apresentaram metástase, ao passo que 92 (62,2%) não apresentaram metástase e 41 (27,7%) não tiveram esse dado informado.

Tabela 8 - Valores absolutos e percentuais de recidivas locais, regionais e metástases à distância (n=148). (LMECC, 2013-2019).

Recidiva local			Recidiva regional		
	N	%		N	%
Sim	12	8,1	Sim	10	6,8
Não	101	68,2	Não	104	70,3
NI	35	23,6	NI	34	23,0

Metástase		
	N	%
Sim	15	10,1
Não	92	62,2
NI	41	27,7

N: número absoluto de prontuários

%: porcentagem de prontuários

NI: estadiamento não informado/dados insuficientes

Fonte: Elaboração própria

5.5 Resposta ao tratamento neoadjuvante

Para análise da resposta ao tratamento neoadjuvante de caráter curativo, consideraram-se para a amostra pacientes que atendiam a todos os requisitos: a) ter realizado tratamento neoadjuvante com radioterapia ou radioquimioterapia com caráter curativo; b) ter realizado ressonância magnética (RM) pré e pós tratamento para avaliação da resposta. Foram excluídas desta análise pacientes que realizaram apenas tomografia computadorizada (TC). Dessa forma, obteve-se uma amostra de 66 pacientes, das quais 49 (74,2%) apresentaram

resposta completa, 16 (24,2%) apresentaram resposta parcial e 1 (1,5%) não apresentou resposta.

Tabela 9- Resposta ao tratamento neoadjuvante (n=66). (LMECC, 2013-2019)

Resposta	N	%
Completa	49	74,2
Parcial	16	24,3
Sem resposta	1	1,5
Total	66	100

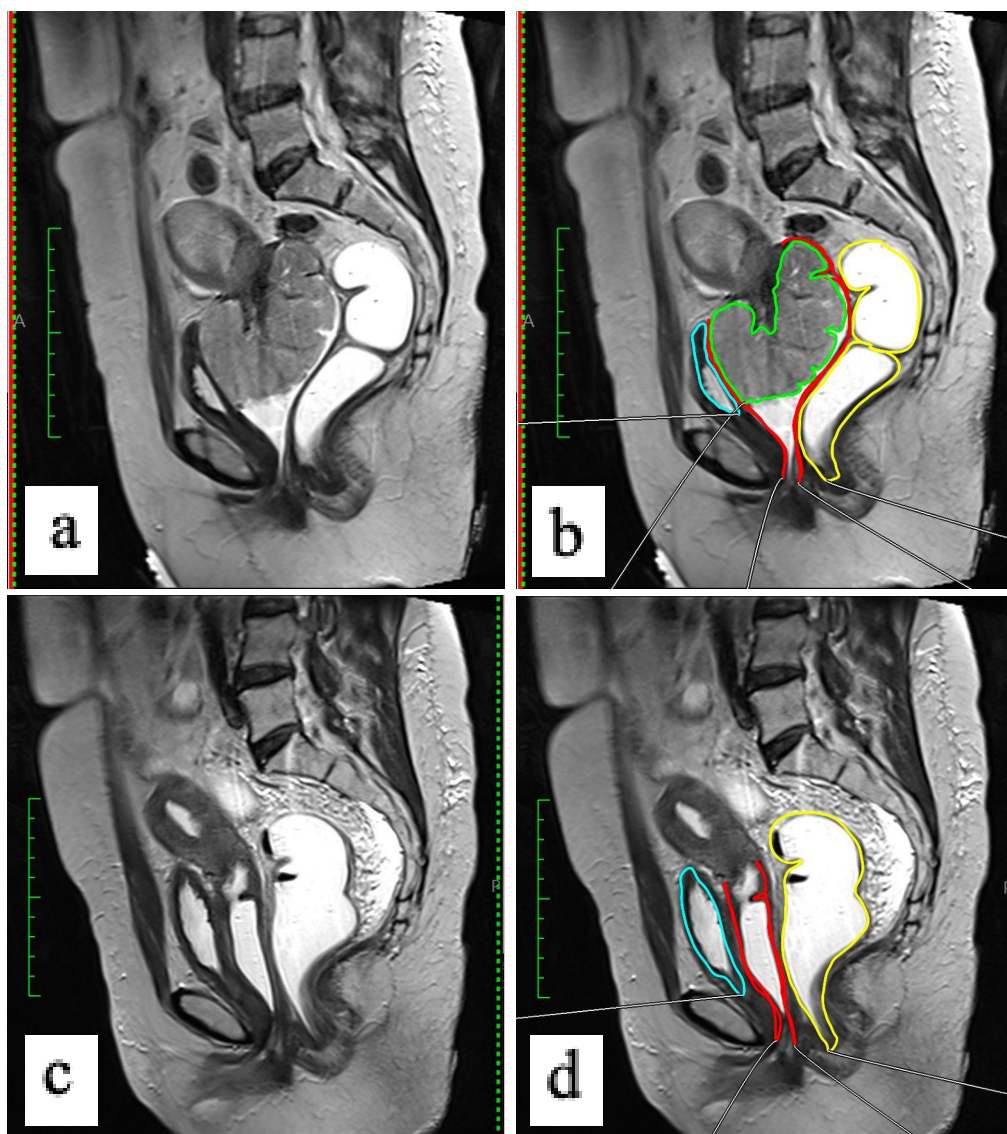
N: amostra total selecionada (66)

%: porcentagem da amostra total selecionada

Fonte: Elaboração própria

Na Figura 1, observa-se um exemplo de resposta completa. Há corte sagital de RM da Pelve ponderada na sequência T2 pré ("a" e "b") e pós tratamento ("c" e "d") neoadjuvante curativo, com 6 meses de diferença entre ambas. Em "a" e "b", observa-se um tumor de colo uterino (em verde) hiperdistendendo a porção superior do canal vaginal, sem invasão da bexiga ou canal retal. Já em "c" e "d", não há mais tumor, configurando resposta completa.

Figura 1 - RM pré e pós-tratamento neoadjuvante curativo com 6 meses de evolução.



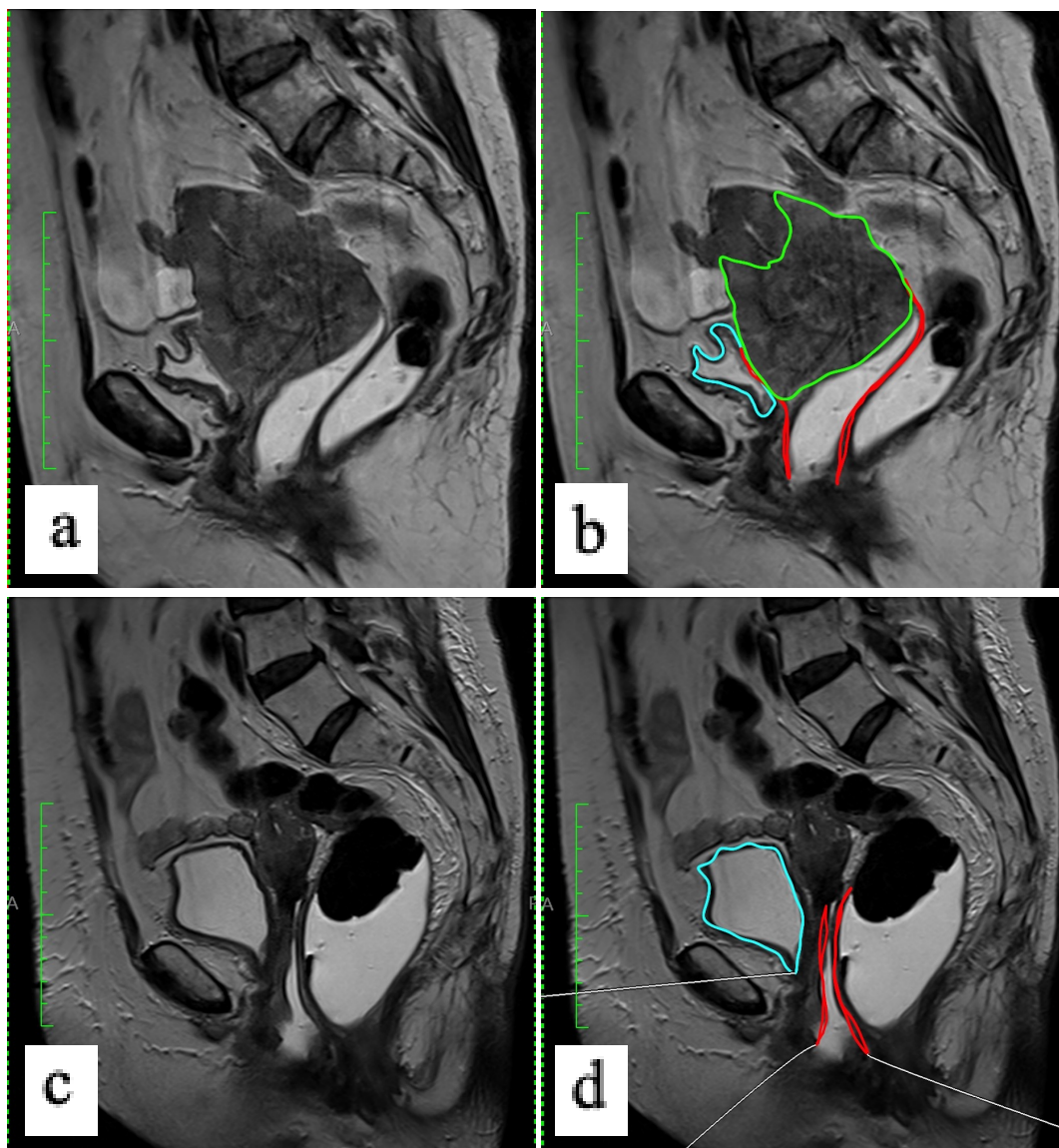
Pré-tratamento sem (a) e com (b) marcações das estruturas (bexiga de azul; canal vaginal de vermelho; tumor de verde; canal retal de amarelo). Pós-tratamento sem (c) e com (d) marcações das estruturas (bexiga de azul; canal vaginal de vermelho; canal retal de amarelo).

Fonte: Arquivo LMECC

Já na Figura 2, observa-se outro caso de resposta completa. Há corte sagital de RM da Pelve ponderada na sequência T2 pré ("a" e "b") e pós tratamento ("c" e "d") neoadjuvante

curativo, com 14 meses de diferença entre ambas. Em "a" e "b", observa-se um tumor de colo uterino (em verde) causando hiperdistensão da porção superior do canal vaginal, sem invasão da bexiga ou canal retal. Já em "c" e "d", não há mais tumor, configurando resposta completa.

Figura 2 - RM pré e pós-tratamento neoadjuvante curativo com 14 meses de evolução



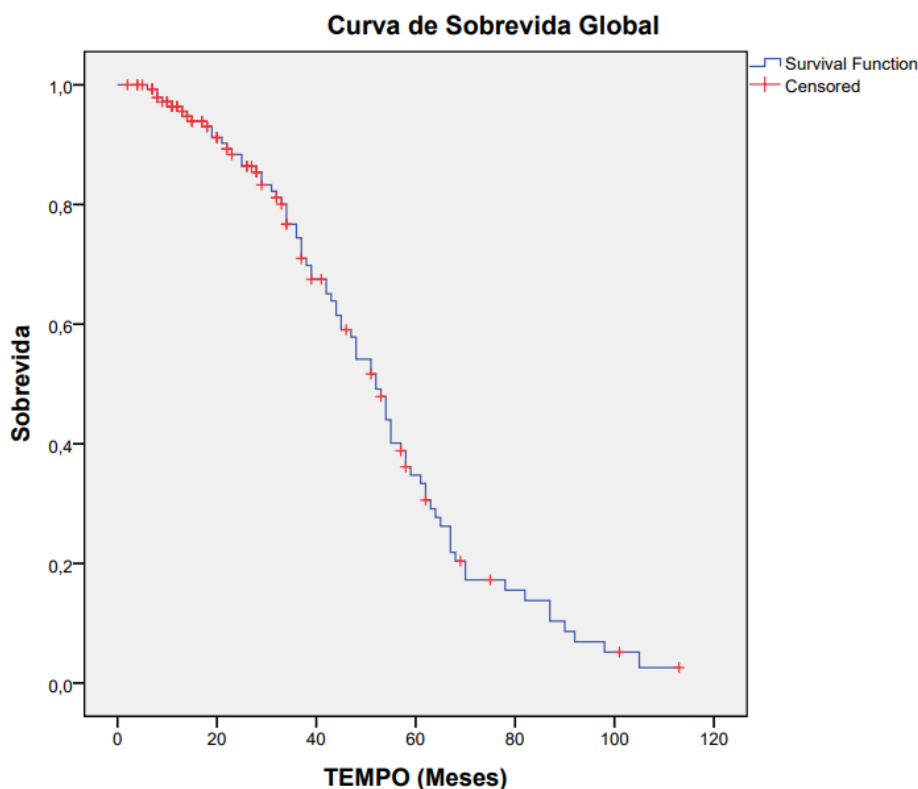
Pré-tratamento sem (a) e com (b) marcações das estruturas (bexiga de azul; canal vaginal de vermelho; tumor de verde). Pós-tratamento sem (c) e com (d) marcações das estruturas (bexiga de azul; canal vaginal de vermelho).

Fonte: Arquivo LMECC

5.6 Óbitos

Para análise da sobrevida global foi utilizado o método de Kaplan-Meier, obtendo-se a mediana estimada de 52 meses de sobrevida com o intervalo de 95% de confiança.

Gráfico 1 - Curva de sobrevida global pelo método de Kaplan-Meier (n=148).



Fonte: Elaboração própria.

Ao analisar a mortalidade pelo câncer por estadiamento agrupado obteve-se que para o estágio IIIC1 23 de 39 faleceram pelo câncer; para as pacientes operadas (NA) 8 de 36 faleceram; para IIIB, 13 de 19; para IVA, 10 de 15; para IIB 3 de 13; para IIA2 4 de 8; para as de estadiamento não informado 2 de 3; não houve registro de morte para IIIA; para IIIC2 3 de 3 faleceram; para IB3 e IIA, 1 de 2 em cada; para IVB 2 de 2 faleceram e para IA, IB1 e IIA1, não houve falecimentos (para 1 prontuário em cada estágio). No total, obteve-se 69 óbitos pelo câncer entre 148 pacientes.

Tabela 10 - Mortalidade por estadiamento agrupado (n = 148). (LMECC, 2013-2019).

Estadiamento agrupado	M	M%	V	V%	Total
IA	0	0	1	0,67	1
IB1	0	0	1	0,67	1
IB3	1	0,67	1	0,67	2
IIA	1	0,67	1	0,67	2
IIA1	0	0	1	0,67	1
IIA2	4	2,7	4	2,7	8
IIB	3	2	10	6,75	13
IIIA	0	0	3	2	3
IIIB	13	8,8	6	4	19
IIIC1	22	15	17	11,5	39
IIIC2	3	2	0	0	3
IVA	10	6,75	5	3,37	15
IVB	2	1,35	0	0	2
NA	8	5,4	28	19	36
NI	2	1,35	1	0,67	3
Total	69	46,6	79	53,34	148

M: morte pelo câncer

V: paciente viva segundo o SIM

M%: porcentagem de pacientes com morte pelo câncer

V%: porcentagem de pacientes vivas segundo o SIM

NA: não se aplica (pacientes submetidas a cirurgia)

NI: estadiamento não informado/dados insuficientes

Fonte: Elaboração própria

5.7 Fatores prognósticos

Para análise de fatores prognósticos, foi realizado o cruzamento entre as variáveis “Morte” e “estadiamento” (FIGO), obtendo-se diferenças estatisticamente significativas ($p=0,013$), com o $N=133$.

A maior diferença encontrada foi em IIIB, onde foram encontrados 34 óbitos quando o esperado eram 25,9 (considerando-se uma distribuição proporcional entre óbitos e sobrevivência entre os estadiamentos). Paralelamente, ainda em IIIB foram encontrados 19 casos de sobrevivência, sendo 27,1 o esperado.

A segunda maior diferença observada foi em IIB, porém, ao contrário de IIIB, aqui obteve-se menos óbitos que o esperado (10 óbitos observados x 13,2 óbitos esperados). Sincronicamente, há um maior número de casos de sobrevivência que o esperado (17 observados x 13,8 esperados).

Tabela 11 - Comparação entre óbitos/sobrevivência esperada e óbitos/sobrevivência obtidos na amostra ($n=133$). (LMECC, 2013-2019)

MORTE		FIGO												Total	
		IA	IB	IB1	IB2	IB3	IIA	IIA1	IIA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA		IVB
Sim	Count	0.000	0.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	6.000	10.000	1.000	34.000	9.000	2.000	65.000
	Contagem esperada	0.489	0.489	3.421	0.977	1.466	3.421	0.977	4.398	13.195	2.444	25.902	6.842	0.977	65.000
Não	Count	1.000	1.000	6.000	2.000	2.000	6.000	2.000	3.000	17.000	4.000	19.000	5.000	0.000	68.000
	Contagem esperada	0.511	0.511	3.579	1.023	1.534	3.579	1.023	4.602	13.805	2.556	27.098	7.158	1.023	68.000
Total	Count	1.000	1.000	7.000	2.000	3.000	7.000	2.000	9.000	27.000	5.000	53.000	14.000	2.000	133.000
	Contagem esperada	1.000	1.000	7.000	2.000	3.000	7.000	2.000	9.000	27.000	5.000	53.000	14.000	2.000	133.000

Fonte: Elaboração própria

A análise de regressão logística foi realizada com a variável desfecho Morte, sendo classificada como risco do paciente não vir a óbito ($n = 79$) e risco do paciente vir a óbito ($n = 69$). A classe observada na análise foi o risco paciente não vir a óbito. Como variáveis independentes foi definido Duração da Radioterapia em semanas, Ausência de metástase, Ausência de braquiterapia e ocorrência de resposta parcial ao tratamento.

Adotando-se este modelo para a regressão foi possível classificar corretamente 90,4% da amostra, sendo 64,8% da variância do risco do paciente não vir a óbito sendo explicada (R^2 de Nagelkerke = 0,648, X^2 (98) = 63,41, $p < 0,001$). Entre as variáveis independentes do

modelo a ausência de metástase foi a de maior poder preditivo para o risco do paciente não vir a óbito (OR = 94,3, $p < 0,001$), sendo na amostra investigada de 9.332% a probabilidade deste desfecho ocorrer, mantendo-se as outras variáveis inalteradas. A ocorrência de uma resposta parcial ao tratamento implica em um risco diminuído em 38,5% do paciente não vir a óbito (OR = 0,026, $p < 0,001$). Assim como a ausência de braquiterapia também diminui a chance de sobrevida do paciente em 6,1% (OR = 0,165, $p = 0,031$) e para cada semana a mais de radioterapia esta chance diminui em 1,39% (OR = 0,719, $p = 0,046$). Na tabela 13 são descritos os resultados detalhados da regressão.

Tabela 12 - Regressão logística para o risco do paciente não vir a óbito. (n=148). (LMECC, 2013-2019)

Variáveis independentes	Estimativa	Erro padrão	Odds Ratio	Risco (%)	p*
Ausência de metástase	4,547	1,222	94,324	9332,4	< 0,001
Resposta parcial	-3,64	0,914	0,026	38,5	< 0,001
Ausência de braquiterapia	-1,802	0,834	0,165	6,1	0,031
Duração radioterapia em semanas	-0,33	0,166	0,719	1,39	0,046

*Teste de Wald

Fonte: Elaboração própria

6 DISCUSSÃO

O objetivo central do presente trabalho foi realizar a análise epidemiológica e de sobrevida das pacientes com câncer do colo uterino atendidas na Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer (LMECC), hospital de referência na área oncológica em Mossoró/RN. Outrossim, buscou-se correlacionar a sobrevida com os fatores prognósticos presentes na literatura, descrever o tratamento utilizado nos casos e realizar a avaliação da resposta terapêutica ao tratamento.

Foi encontrada a mediana de idade ao diagnóstico de 52 anos na presente amostra, em consonância com a Liao (2020), que traz a média de idade ao diagnóstico (com base nos Estados Unidos) de 47 anos, mas destaca que os sintomas da doença se iniciam entre 45-55 anos. No contexto brasileiro, o diagnóstico frequentemente se dá quando a paciente já está sintomática, devido à baixa cobertura de rastreamento na Atenção Primária à Saúde (APS) por meio do Papanicolau e também devido a aspectos socioculturais, que dificultam o acesso à educação em saúde e às avaliações de rastreamento e diagnóstico precoce, conforme pontuam Johnson et al. (2019) e Vu et al. (2018).

Outro aspecto relevante dos resultados diz respeito à escolaridade, havendo predominância de pacientes que declararam nenhuma escolaridade ou apenas nível fundamental (completo ou incompleto). Essas corresponderam, no total, a 45,3% das fichas analisadas, número relevante considerando-se que 42,6% dos prontuários e dados do SIM não traziam informações de escolaridade. Ademais, 51,3% dos prontuários traziam como profissão “do lar”, agricultora ou doméstica. Tais dados vão ao encontro do esperado, visto que baixo nível socioeconômico é fator de risco importante para o câncer do colo do útero, devido ao baixo acesso a informações, rastreamento e diagnóstico (LIAO, 2020).

A análise da associação do desenvolvimento do câncer com o tabagismo teve importantes limitações neste estudo, como ausência de informações sobre carga tabágica, tempo de tabagismo e tabagismo passivo porém, esses são fatores de risco já bem estabelecidos na literatura (JOHNSON et al., 2019; COHEN et al., 2019; HOFFMAN, 2014). Dessa forma, foram encontrados 87 prontuários (58,8%) nos quais as pacientes afirmaram ser tabagistas ou ex-tabagistas. Quanto à infecção por vírus HPV, apesar da associação ser

conhecida e bem estabelecida, não pôde ser feita a análise visto que os testes para identificação viral não estão disponíveis nos serviços. Essa informação é relevante do ponto de vista epidemiológico, de prognóstico e de tratamento, visto que informações acuradas sobre a presença e tipo viral correlacionada ao câncer do colo uterino determinaria tratamentos direcionados e melhor análise do prognóstico

Os resultados encontrados na amostra atestam o claro predomínio de CEC em comparação a outros tipos histológicos, conforme foi também descrito por Hoffman (2014) e Liao (2020), sendo o CEC correspondente a 83,8% dos casos da amostra, seguido do adenocarcinoma com 11,5%, valores próximos aos da literatura citada. No que concerne ao estadiamento, os dados obtidos demonstraram importante predomínio do estágio III com 49,32% do total de prontuários analisados, seguido pelo estágio II e IV, respectivamente. Esses dados obtidos corroboram com o que traz Brasil (2022), que a maioria dos casos de tumores invasivos do colo uterino no país são diagnosticados em fases avançadas, correspondentes aos estágios III e IV. Outrossim, tal predomínio era esperado, visto que para esta pesquisa foram selecionadas apenas pacientes submetidas a radioterapia externa, terapia indicada para tumores não operáveis ou como neoadjuvância/adjuvância em conjunto com a cirurgia curativa.

De acordo com o *NCCN Cervical Cancer Guideline* (2023) e como já foi abordado, em estágios iniciais do câncer do colo uterino é possível abordagem cirúrgica com finalidade curativa, especialmente até o estágio IB2 e de forma discutível no estágio IB3-IIA1, preferencialmente por histerectomia radical, quando a preservação da fertilidade não é necessária/desejada. Conforme exposto, a amostra coletada apresentou predomínio do estágio III, o que refletiu-se no menor número pacientes submetidas a cirurgia (30,7% da amostra total). É importante observar que, conforme indicado pela literatura, houve preferência pela realização de histerectomia radical ou histerectomia radical ampliada (27,1% da amostra total), fato que pode ser relacionado à idade de diagnóstico (mediana de 52), na qual não houve necessidade ou desejo de preservação da fertilidade e pôde-se optar pelo procedimento cirúrgico de maiores taxas curativas (NCCN, 2023; LIAO, 2020).

A avaliação do prognóstico se deu por meio do levantamento de registros de recidivas locais, regionais e metástases, enquanto a estimativa de sobrevida foi analisada por meio do método de Kaplan-Meier e a mortalidade foi obtida pelo SIM. O prognóstico foi quantificado de acordo com o exame de imagem (RM ou TC) e/ou avaliações de seguimento imediatamente pós tratamento, obtendo-se a ausência de recidivas locais em 91,9% pacientes, ausência de recidivas regionais em 70,3% das pacientes e ausência de metástase em 62,2%. Contudo, uma limitação importante da pesquisa foi a perda de seguimento de pacientes pós tratamento, impossibilitando o acompanhamento conforme recomendação do *NCCN* (2023) com exames clínicos a cada 3 a 6 meses por 2 anos, 6 a 12 meses por 3 a 5 anos e, posteriormente, anual, o que pode influenciar no levantamento desses dados de recidivas e metástases. Acredita-se que essa dificuldade na vigilância pós-tratamento esteja relacionada, novamente, a barreiras educacionais, geográficas e econômicas. Como já foi explicitado, a LMECC é um centro de referência em Mossoró que atende pacientes diagnosticados com câncer provindos de diversas cidades vizinhas, o que resulta em dificuldades de transporte e acesso ao hospital para realização de acompanhamento, principalmente tratando-se de pacientes com menor grau de escolaridade e condição socioeconômica desfavorável, uma problemática que permeia toda a epidemiologia do câncer do colo uterino no Brasil e na região, conforme explicitado nas dificuldades de rastreio por Liao (2020) .

Para análise da resposta do tratamento neoadjuvante com radioquimioterapia, foram observadas as pacientes que realizaram neoadjuvância de caráter curativo com RM pré e pós tratamento, a fim de permitir a avaliação da resposta. O N analisado foi de 66 pacientes no total, obtendo-se resposta completa em 74,2% das pacientes, um número acima da média relatada na literatura, que traz que em estádios II-III (que representam a maior parte dessa amostra) a radioquimioterapia tem eficácia entre 43-60% (LIAO, 2020). Dessa forma, os dados encontrados vão ao encontro do que já é bem estabelecido nacional e internacionalmente sobre o tratamento de pacientes com tumores de estadiamento IIB a IVA sem acometimento linfonodal. A importância dessa combinação, principalmente entre radioterapia e quimioterapia com CDDP, que foi predominante na amostra, é o aumento da resposta do tumor à irradiação devido à interação do fármaco com o DNA celular, aumentando sua radiosensibilidade (NCCN, 2023; LIAO, 2020). Porém, é importante

salientar que a amostra utilizada (n=66) foi um grupo específico, que não necessitou de abordagem de emergência, visto que foi possível realizar a RM e demais avaliações de estadiamento e planejamento antes da decisão terapêutica. Dessa forma, nesse grupo, apesar de apresentar um estadiamento considerado avançado (NCCN, 2023; LIAO, 2020), era esperado uma melhor resposta ao tratamento.

A partir da análise pelo método de Kaplan-Meier, obteve-se a mediana de 52 meses de sobrevida (aproximadamente 4 anos e 3 meses), configurando uma ótima resposta, tendo em vista que mais de 70% da amostra apresentava estadiamento IIB ou acima, as quais tradicionalmente são consideradas doenças localmente avançadas (NCCN, 2023) e com menor sobrevida. Foi também analisada a mortalidade pelo câncer de acordo com o estadiamento agrupado, obtendo-se, conforme esperado, maiores taxas de morte em pacientes de estadiamento II-IV, chegando a mais à mortalidade de mais da metade das pacientes em estádios III e IV (nos quais houve maior amostra total).

Os fatores prognósticos foram analisados isoladamente, iniciando-se com o estadiamento (FIGO), que por si já determina diferentes sobrevidas pós tratamento. Segundo Liao (2020), espera-se diferentes níveis de sobrevida de acordo com o estadiamento (maior sobrevida em estádios iniciais tratados cirurgicamente), tamanho da lesão (>4cm reduz a sobrevida em até 20%), profundidade da invasão (>1cm reduz em 12-27%), envolvimento de paramétrios, acometimento linfonodal, entre outros. Os resultados obtidos com a amostra e que apresentaram significância estatística trouxeram correlação semelhante, obtendo-se que no estadiamento IIIB (extensão para parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante) e IIB (envolvimento parametrial) houve proporcionalmente maior mortalidade do que a esperada em comparação aos outros estádios.

Por fim, os fatores prognósticos isolados que obtiveram maior significância estatística foram duração da radioterapia, não realização da braquiterapia e resposta parcial à terapêutica (esses primeiros reduziram a sobrevida) e ausência de metástase (essa última aumentou a sobrevida). Esses achados foram consonantes com o que traz o NCCN (2023), no que concerne à importância e criticidade da BQTx em associação à RTx na terapia definitiva das pacientes com câncer de colo uterino não operável, podendo ser também usada como terapia

adjuvante em caso de abordagem cirúrgica. Foi também encontrada essa associação na mesma literatura em relação à duração da RTx, na qual é pontuado que o prolongamento dessa terapêutica por 6-8 semanas modifica negativamente as taxas de sobrevida e controle da doença para cada dia a mais de terapia, sendo recomendado que ambas (BQTx e RTx), juntas, não ultrapassem de 8 semanas. A resposta parcial do tumor à radioquimioterapia também é pontuada por Liao (2020) como um componente de pior prognóstico e que pode estar relacionado a uma má vascularização na área irradiada, que pode ocorrer por anemia ou valores de proteína sanguínea alterados. Outrossim, é bem estabelecido na mesma literatura, bem como pelo NCCN (2023) e demais literaturas consultadas que a ausência de metástases permite um prognóstico melhor comparado à presença das mesmas.

7. CONCLUSÕES

Por meio deste estudo foi possível alcançar os objetivos propostos inicialmente de analisar o perfil epidemiológico e de sobrevida de paciente com câncer de colo uterino, bem como correlacionar a sobrevida global com fatores prognósticos e avaliar o tratamento utilizado para os resultados obtidos.

Pôde-se observar uma concordância entre diversas das variáveis estudadas com o que é presente na literatura mais atual sobre a temática, ao começar pela idade de diagnóstico que pode ser considerada tardia e correlacionada com doença sintomática. Esse dado revela o rastreamento ineficaz do câncer do colo uterino em diversas regiões do país, principalmente tratando-se de locais interioranos, como é o caso das áreas rurais de Mossoró e das cidades ao redor. Outrossim, também foi possível correlacionar os fatores de risco bem estabelecidos, como baixo nível socioeconômico e de escolaridade com o desenvolvimento do câncer, porém não foi possível identificar informações sobre presença de infecção persistente por HPV.

No que concerne às características da doença, como esperado, foi obtido uma predominância do CEC em relação a outros tipos histológicos, com diagnóstico em estádios tardios. A predominância de estádios mais avançados denota mais uma vez a falha de rastreio e diagnóstico precoce do câncer do colo uterino no Rio Grande do Norte. Esse predomínio refletiu no tratamento utilizado e prognóstico da doença, obtendo-se tratamento neoadjuvante com radioquimioterapia de caráter curativo como abordagem preponderante na amostra, com uma excelente taxa de resposta completa. Para a amostra como um todo, foram obtidos bons resultados, com ausência de recidivas locais, regionais e de metástases na maior parte da amostra, porém essa análise foi limitada pela dificuldade de seguimento dessas pacientes pós tratamento.

A terapêutica mais empregada foi a radioquimioterapia neoadjuvante, utilizando-se principalmente a CDDP como droga de escolha. Nas pacientes elegíveis para abordagem cirúrgica, os procedimentos predominantes foram a histerectomia total e histerectomia total ampliada, chegando próximo a 100% das cirurgias realizadas.

O perfil de sobrevida global obtido foi de uma mediana de 52 meses (aproximadamente 4 anos e 3 meses), determinando uma boa resposta ao tratamento, a despeito de a amostra ser predominantemente de doença localmente avançada. Ademais, como fatores prognósticos importantes para menor sobrevida, foram obtidos o estadiamento elevado (>IIB), duração da radioterapia, realização de braquiterapia e resposta parcial à terapêutica. Como fator de bom prognóstico, foi encontrada a ausência de metástase.

A escolha da temática deste trabalho se deu pela importância que o câncer do colo uterino ainda tem no Brasil e no Rio Grande do Norte, sendo essa considerada uma doença de países subdesenvolvidos/em desenvolvimento. Dessa forma, a partir da observação da idade de diagnóstico, estadiamentos encontrados e fatores prognósticos, é possível observar a necessidade de implementação eficaz dos métodos de rastreio de câncer do colo uterino já propostos pelo SUS para identificar formas precoces, assim como lesões pré-neoplásicas, permitindo implementar tratamento em fases iniciais e determinando melhor prognóstico e menores gastos à Saúde Pública.

Da mesma forma, salienta-se a necessidade de implementação e disseminação de métodos de identificação e caracterização da presença de infecção por HPV como importante método diagnóstico e também de acompanhamento da doença.

Espera-se que, tratando-se de uma doença prevenível e passível de tratamento precoce, mas com importante morbidade e mortalidade no Brasil, seja possível em alguns anos a implementação mais eficaz da vacinação em larga escala, bem como disseminação da importância e acesso ao rastreamento para todas as mulheres na faixa etária indicada, permitindo diminuição de sua morbidade e economia para o Sistema Público de Saúde.

REFERÊNCIAS

1. BALASUBRAMANIAM, Shandra D. et al. “Key Molecular Events in Cervical Cancer Development”. *Medicina*, vol. 55, nº 7, julho de 2019, p. 384. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.3390/medicina55070384>.
2. BHATLA, Neerja, et al. “Cancer of the Cervix Uteri”. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, vol. 143, outubro de 2018, p. 22–36. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>.
3. BRASIL, Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016.
4. BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. **Dados e números sobre o câncer do colo do útero: Relatório Anual 2022**. Rio de Janeiro, 2022. 31 p. Disponível em:
https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/dados_e_numeros_colo_22novembro2022_0.pdf. Acesso em: 16 abr. 2023.
5. COHEN, Paul A., et al. “Cervical Cancer”. *The Lancet*, vol. 393, nº 10167, janeiro de 2019, p. 169–82. *DOI.org (Crossref)*, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32470-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X).
6. FANG, Jinchuan, et al. “Epigenetics and Cervical Cancer: From Pathogenesis to Therapy”. *Tumor Biology*, vol. 35, nº 6, junho de 2014, p. 5083–93. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1737-z>.
7. HOFFMAN, Barbara L. et al. *Ginecologia de WILLIAMS*. 2 ed. Porto Alegre. Artmed. 2014.
8. Instituto Nacional de Câncer. Estatísticas de câncer. 2021. Disponível em:
<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 03 set. 2021.
9. JOHNSON, Cynae A., et al. “Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management”. *Seminars in Oncology Nursing*, vol. 35, nº 2, abril de 2019, p. 166–74. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.003>.
10. LIAO, Adolfo *et al.* **Ginecologia e obstetrícia Febrasgo para o médico residente**. 2. ed. Barueri: Manole, 2021. Disponível em:

- [https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786555763249/epubcfi/6/18\[%3Bvnd.vst.idref%3Dfm04\]!/4](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786555763249/epubcfi/6/18[%3Bvnd.vst.idref%3Dfm04]!/4). Acesso em: 17 fev. 2023.
11. LOPEZ, Melissa S., et al. “Cervical Cancer Prevention and Treatment in Latin America”. *Journal of Surgical Oncology*, vol. 115, nº 5, abril de 2017, p. 615–18. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1002/jso.24544>.
 12. LUNARDI, Adriana C. Manual de Pesquisa Clínica Aplicada à Saúde. São Paulo: Editora Blucher, 2020. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788521210153/>. Acesso em: 24 fev. 2023.
 13. MOURA, Lívia de Lima, et al. “Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias”. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, vol. 24, 2021, p. e210001. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1590/1980-549720210001>.
 14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms Version 1.2011. 2010 Jan 1;National Comprehensive Cancer Network. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
 15. OLAWAIYE, Alexander B., et al. “The New (Version 9) American Joint Committee on Cancer Tumor, Node, Metastasis Staging for Cervical Cancer”. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 71, nº 4, julho de 2021, p. 287–98. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.3322/caac.21663>.
 16. RIBEIRO, Daniel Vitorino, et al. “The Impact of the HPV Vaccine on the World: Initial Outcomes and Challenges”. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, vol. 32, 2020, p. e203204. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.5327/DST-2177-8264-20203204>.
 18. TSIKOURAS, Panagiotis, et al. “Cervical Cancer: Screening, Diagnosis and Staging”. *Journal of B.U.ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, vol. 21, nº 2, abril de 2016, p. 320–25.
 19. VU, Mailinh, et al. “Cervical Cancer Worldwide”. *Current Problems in Cancer*, vol. 42, nº 5, setembro de 2018, p. 457–65. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.06.003>.

20. VIEIRA, Sonia. **Bioestatística: Tópicos Avançados**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. Disponível em:
<https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595159594/>. Acesso em: 24 fev. 2023.

APÊNDICES

APÊNDICE A - INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

Instrumento de coleta de dados

Dados gerais:

Nº do prontuário (Konco) : _____ Nº prontuário RXT: _____

Idade ao diagnóstico: () Zero se não informado

Hábito comportamental: () 1- Tabagismo; 2 - Etilismo; 3 - Tabagismo e Etilismo; 0 - nenhum dos dois

Tempo de tabagismo (anos): _____ Num de maços/Dia: _____

Tempo de etilismo (anos): _____ Num. de doses/Dia: _____

NA - Não aplicável

NI - Não informado (Marcado com 1/2/3 no hábito, mas sem essas informações)

Deteção viral (HPV): () 1- SIM () 2-NÃO 0 - não info;

Profissão: _____

Grau de instrução: () 1 - Nenhuma; 2 - Fundamental incompleto; 3 - Fundamental Completo; 4 - Nível Médio; 5 - Nível superior incompleto; 6 - Nível superior completo; 9 - Não informado

Data do diagnóstico (AP): ____/____/____

Data da última consulta: ____/____/____ Seguimento (meses): _____

Dados Clínicos

Tipo Histológico: () 1 - Carcinoma de células escamosas, 2 - Adenocarcinoma; 3- Outros 9 - não info.

Grau Histológico: () 1 - Bem diferenciado, 2 - Moderadamente diferenciado; 3 - Pouco diferenciado; 9 - não info.

Dados de TC/RM de Abdome/Pelve Pré-tratamento:

Data do Exame: ____/____/____ Tamanho do Tumor: _____

Tipo de exame: () 1- RM; 2-TC; 3-Nenhum dos dois; 0 - não info;

Invasão de Fórnice vaginal: () 1- SIM; 2-NÃO; **0** - não info;

Invasão de Paramétrio: () 1- SIM; 2-NÃO; 3-BILATERAL; **0** - não info;

Invasão de Órgãos adjacentes: () 0- NÃO; 1- BEXIGA; 2-RETO; 3-RETO E BEXIGA; 9 - não info;

Linfonodomegalias pélvicas: () 1- SIM; 2-NÃO; 3-BILATERAL; **0** - não info;

Linfonodomegalias para-aórticas: () 1- SIM; 2-NÃO; 3-BILATERAL; **0** - não info;

Estadiamento Clínico (FIGO): _____ **(TNM):** _____ **Agrupado:** _____

Cirurgia:

Data da cirurgia: ____/____/____

Tipo de cirurgia: () 0 - Não realizou; **1** - Cirurgia a laser; **2** - Conização; **3** - Histerectomia; **4**-Histerectomia radical; **5**- Traquelectomia; **6** - Histerectomia radical ampliada; **9** - outro.

Outro: _____

Linfadenectomia pélvica: () **1** - SIM; **2** - NÃO; **9** - não info.

NA - Não aplicável.

Anatomopatológico da Cirurgia:

Data: ____/____/____

Tipo Histológico: _____ **5** - Não aplicável; **9** - Não informado **Grau histológico:** _____ **5** - Não aplicável; **9** - Não informado

Tamanho do TU (cm): _____ **Menor margem (mm):** _____

Margem: () **1** - pos; **2** - exígua; **3** - neg; **4**- NA. **5** - Não aplicável (não fez cirurgia) **9** -Não informado

Invasão de Paramétrio: () **1**- SIM; 2-NÃO; 3-BILATERAL; **0** - não info; **5** - Não aplicável (não fez cirurgia)

Invasão linfovascular: () **1**- SIM; **2** - NÃO; **9** - não pesquisado. **5** - Não aplicável (não fez cirurgia) **0** - Não informado (sem AP)

LN's dissecados: _____ **LN's positivos:** _____ NA - Não aplicável.; NI - Não informado

Transposição: () **1**- SIM; **2** - NÃO; **9** - não pesquisado; **5** - Não aplicável (não fez linfadenectomia) **0** - Não informado (sem informação sobre linfonodos no AP)

Maior LN (cm): _____ NA - Não aplicável.; NI - Não informado

TNM patológico: _____ **FIGO patológico:** _____ **Agrupado:** _____

Radioterapia:

RT: () 1- SIM; 2 - NÃO; 9 - não info.

Modalidade: () 1 - Neoadjuvante; 2 - Adjuvante **Dose (cGy):** _____

Aparelho: _____ **Número de Campos:** _____

Técnica de Planejamento: () Convencional () 3D () IMRT/VMAT

NI - Não informado.

Paramétricos: () 1- SIM; 2 - NÃO; 9 - não info. **Dose:** _____ 0 - Não aplicável (não fez RDT de paramétricos)

Início: __/__/__ **Fim:** __/__/__ **Duração(semanas):** _____

Tempo após cirurgia (meses): _____

NA - Não aplicável

Braquiterapia: () 1- SIM; 2 - NÃO; 9 - não info. **Dose:** _____ 0 - Não aplicável (não fez BQT) 9 - Não informado

Início: __/__/__ **Fim:** __/__/__ **Duração(semanas):** _____ NA - Não aplicável.; NI - Não informado

Tempo após radioterapia externa (meses): _____ NA - Não aplicável.; NI - Não informado.; 0 - Tempo menor que 1 mês

Quimioterapia:

() 1- SIM; 2 - NÃO; 3 - Neoadj.; 9 - não info.

Tipo de QT: _____ () Não info

[Esquema (Nº de Ciclos)]: _____ () Não info

Evolução:

Exame para avaliação de resposta:

Data do Exame: ____/____/____ **Tamanho do Tumor:** _____

NA - Não aplicável.; NI - Não informado

Tipo de exame: () 1- RM; 2-TC; 3-Nenhum dos dois; **0** - Não realizado;

Resposta: () 1 - Completa; 2 - Parcial; 3 - Sem resposta; 0 - Não investigada

Recidiva Local: () 1- SIM; 2 - NÃO; 9 - não info. **Tempo do Diag (meses):**

Recidiva Regional: () 1- SIM; 2 - NÃO; 9 - não info. **Tempo do Diag (meses):** _____

NA - Não aplicável

Metástase a distância: () 1- SIM; 2 - NÃO; 9 - não info. **Local:**

Tempo do Diag (meses):_____

NA - Não aplicável

Morte: () 1- SIM, pelo câncer; 2 - SIM, outra; 3 - NÃO; 9 - Desconhecido.

1 - SIM; 3 - NÃO; 9 - Desconhecido

Tempo de diag (meses): _____

NA - Não aplicável

SEGUIMIENTO (CONSULTAS):

DATAS: DIAGNÓSTICO:

1 / 1

_____ / _____ / _____

_____ / _____ / _____

_____ / _____ / _____

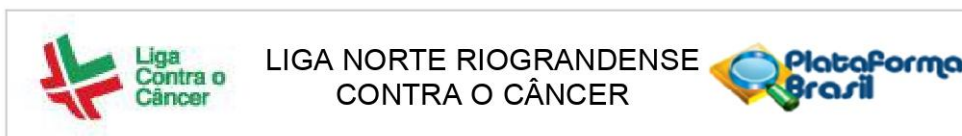
_____ / _____ / _____

_____ / _____ / _____

_____ / _____ / _____

____/____/____	_____
____/____/____	_____
____/____/____	_____
____/____/____	_____

Observações: _____

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: PERFIL SÓCIO-DEMOGRÁFICO E DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE COLO UTERINO

Pesquisador: GEISON MOREIRA FREIRE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53979321.4.0000.5293

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO - UFRSA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.167.721

Apresentação do Projeto:

O câncer de colo uterino destaca-se como um dos tipos de tumores malignos em mulheres no mundo, tendo maior prevalência em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, dentre eles o Brasil, onde apresenta-se como um dos cânceres mais comuns e com maiores taxas de mortalidade. A infecção persistente pelo Papilomavírus Humano (HPV) é a principal causa do câncer de colo uterino em até 99,7% dos casos, porém

o desenvolvimento da doença relaciona-se a outros fatores de risco como hábitos comportamentais e de vida (múltiplos parceiros e/ou gestações, início precoce da vida sexual e tabagismo, por exemplo) e presença de infecções sexualmente transmissíveis. O câncer de colo uterino pode ser prevenido e controlado por meio da vacinação, rastreamento, identificação e tratamento de lesões pré-cancerosas ou câncer invasivo. No Brasil, a

heterogeneidade socioeconômica, barreiras culturais e falhas nas gestões estaduais são alguns dos empecilhos para a promoção do controle e

combate ao câncer de colo uterino. Tendo em vista a relevância epidemiológica e social do câncer de colo uterino no Brasil e no estado do Rio Grande do Norte, denota-se a importância de estudos para o delineamento do perfil socio-demográfico e sobrevivência de pacientes submetidas a diferentes tratamentos, a fim de guiar decisões a serem tomadas a nível de saúde pública. O objetivo principal desse estudo será analisar o perfil sócio-demográfico e de sobrevivência de pacientes com neoplasia de colo uterino atendidas na Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer

Endereço: Av. Miguel Castro, 1355

Bairro: Nazaré

CEP: 59.075-740

UF: RN

Município: NATAL

Telefone: (84)4009-5597

Fax: (84)4009-5480

E-mail: cep@liga.org.br



Continuação do Parecer: 5.167.721

(LMECC) com admissão entre os anos de 2013 a 2019. Trata-se de um estudo epidemiológico observacional retrospectivo a ser realizado a partir da coleta e análise de dados presentes nos prontuários eletrônicos e físicos de pacientes diagnosticadas com câncer de colo uterino registradas no arquivo da Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer (LMECC) no município de Mossoró/RN, Brasil

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar o perfil sócio-demográfico e de sobrevida de pacientes com neoplasia de colo uterino atendidas na Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer (LMECC) com admissão entre os anos de 2013 a 2019.

Objetivo Secundário:

Correlacionar sobrevida global e sobrevida livre de doença com fatores prognósticos (idade, estadiamento, grau histológico);

Caracterizar

epidemiologicamente a amostra de pacientes diagnosticadas com câncer de colo uterino registradas na LMECC entre os anos de 2013 e 2019;

Descrever a terapia/tratamento utilizado para os casos diagnosticados de câncer de colo uterino com admissão na LMECC;

Avaliar retrospectivamente a resposta terapêutica ao tratamento com radio e quimioterapia através de exames de imagem feitos durante o seguimento oncológico

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O presente projeto de pesquisa apresenta como risco a perda de confidencialidade dos dados presentes nos prontuários das pacientes ou quebra de sigilo. A fim de minimizar esses riscos, os documentos utilizados serão armazenados sob responsabilidade do orientador da pesquisa e o acesso aos prontuários será limitado ao tempo, quantidade e qualidade das informações específicas para a pesquisa

Benefícios:

Este estudo não trará benefícios diretos aos participantes, porém irá contribuir para o delineamento epidemiológico e análise do perfil e prognóstico do câncer de colo uterino em

Endereço: Av. Miguel Castro, 1355
Bairro: Nazaré **CEP:** 59.075-740
UF: RN **Município:** NATAL
Telefone: (84)4009-5597 **Fax:** (84)4009-5480 **E-mail:** cep@liga.org.br



Continuação do Parecer: 5.167.721

Mossoró/RN e a avaliação dos protocolos de tratamento para novas pacientes tratadas na LMECC.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta objetivos e metodologia bem definidos, e relevância científica e social.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou todos os termos e documentos obrigatórios devidamente assinados.

Carta de apresentação

Folha de rosto

Solicitação de dispensa de TCLE

Projeto de pesquisa

Declaração de não início

Termo de confidencialidade

Declaração Institucional

Carta de autorização para uso dos prontuários

Recomendações:

Informações ao pesquisador: segundo a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, através do Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa, e resolução nº 466/2012 do CNS, o pesquisador responsável deverá:

1. Entregar ao sujeito da pesquisa uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE, na íntegra, por ele assinada;
2. Desenvolver a pesquisa conforme foi delineada no protocolo aprovado;
3. Apresentar ao CEP/Liga eventuais emendas ou extensões ao protocolo original, com justificativa;
4. Apresentar ao CEP/Liga relatório parcial (a cada 6 meses) e final após conclusão da pesquisa.
5. Descontinuar o estudo somente após análise e manifestação, por parte do Sistema CEP/CONEP/CNS/MS que o aprovou, das razões dessa descontinuidade, a não ser em casos de

Endereço: Av. Miguel Castro, 1355
Bairro: Nazaré **CEP:** 59.075-740
UF: RN **Município:** NATAL
Telefone: (84)4009-5597 **Fax:** (84)4009-5480 **E-mail:** cep@liga.org.br



Continuação do Parecer: 5.167.721

justificada urgência em benefício de seus participantes (Res. 466/12 - CNS, item III.2u);

6. Manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa (Res. 466/12 - CNS, item XI.2f);

7. Encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto (Res. 466/12 - CNS, item XI. 2g);

8. Justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou não publicação dos resultados (Res. 466/12 - CNS, item XI.2h).

9. Seguindo uma determinação da LIGA é obrigatório a utilização de crachá nas dependências da instituição. A confecção do mesmo é feita na Secretaria do Instituto de Ensino, Pesquisa e Inovação - IEPI, localizado na unidade CECAN, com duas fotos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP/LNRCC assegura a ética em todas as suas análises, evitando possíveis conflitos de interesses nas avaliações e na emissão de pareceres.

Destarte, garantimos que nenhum componente da equipe deste estudo participou, analisou, aprovou e/ou expressou posicionamento sobre análise ou parecer consubstanciado do mesmo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1838082.pdf	30/11/2021 22:01:33		Aceito
Outros	Declaracao_de_Concordancia_do_Orientador.pdf	30/11/2021 22:00:43	GEISON MOREIRA FREIRE	Aceito
Outros	Carta_de_Apresentacao_Ca_de_Colo_Uterino.pdf	03/11/2021 19:03:35	GEISON MOREIRA FREIRE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Confidencialidade_Ca_de_Colo_Uterino.pdf	03/11/2021 19:02:51	GEISON MOREIRA FREIRE	Aceito

Endereço: Av. Miguel Castro, 1355

Bairro: Nazaré

CEP: 59.075-740

UF: RN

Município: NATAL

Telefone: (84)4009-5597

Fax: (84)4009-5480

E-mail: cep@liga.org.br



Continuação do Parecer: 5.167.721

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_LMECC_Ca_de_Colo_Uterino.pdf	10/10/2021 19:15:12	GEISON MOREIRA FREIRE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Perfil_sociodemografico_e_de_sobrevida_de_pacientes_com_ca_de_colo_uterino.pdf	10/10/2021 19:13:55	GEISON MOREIRA FREIRE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_Ca_de_Colo_Uterino.pdf	10/10/2021 19:13:42	GEISON MOREIRA FREIRE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Nao_inicio_Ca_de_Colo_Uterino.pdf	10/10/2021 19:13:25	GEISON MOREIRA FREIRE	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada_Ca_Colo_Uterino.pdf	10/10/2021 19:12:02	GEISON MOREIRA FREIRE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

NATAL, 15 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Andréa Carla
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Miguel Castro, 1355
Bairro: Nazaré **CEP:** 59.075-740
UF: RN **Município:** NATAL
Telefone: (84)4009-5597 **Fax:** (84)4009-5480 **E-mail:** cep@liga.org.br