

**AVALIAÇÃO, QUANTIFICAÇÃO E IMPLEMENTAÇÃO DE
UM PROTOCOLO PARA ANALGESIA EM PACIENTES
SUBMETIDAS A BRAQUITERAPIA PARA CARCINOMA DO
COLO UTERINO NÃO OPERADOS**

MARI UYEDA

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Antonio Cassio Assis Pellizzon

São Paulo

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

U97a Uyeda, Mari

Avaliação, quantificação e implementação de um protocolo para analgesia em pacientes submetidas a braquiterapia para carcinoma do colo uterino não operados / Mari Uyeda - São Paulo; 2021.

61p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente

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

Orientador: Antonio Cassio Assis Pellizzon

Descritores: 1. Analgesia/Analgesia. 2. Braquiterpia/Brachytherapy. 3. Planejamento de Assistência ao Paciente/normas/Patient Care Planning/standards. 4. Manejo da Dor/Pain Management. 5. Neoplasias do Colo do Útero/terapia/Uterine Cervical Neoplasms/therapy.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Cangi e Anita que são a minha base sólida e dignamente me ensinaram e me apresentaram a importância da família e ao caminho da honestidade e persistência e não me deixaram desistir nos momentos mais difíceis.

Às minhas filhas Ana Laura e Ana Luisa que foram a minha fonte de inspiração e dedicação durante esses anos todos.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me presentear com a vida, determinação e a capacidade de aprender sempre e não me deixar desanimar diante das dificuldades.

Ao Dr. Antonio Cassio Assis Pellizzon, Head da Radioterapia, o meu reconhecimento pela oportunidade e a honra de realizar esse trabalho sob sua orientação, que é um profissional extremamente sábio, competente e que, sempre me permitiu liberdade para desenvolver o projeto e me estimulou a criar outros projetos em sua parceria. Definitivamente um parceiro que quero levar para toda a minha vida.

Aos membros do Departamento de Radioterapia do A.C.Camargo Cancer Center por toda ajuda, paciência, compreensão e apoio durante a realização do projeto, em especial à Katia Trigo, supervisora da Radioterapia/Hemodinâmica, que idealizou o meu projeto de pesquisa e sempre me apoiou e me estimulou durante os períodos de incertezas, medos e inseguranças de minha parte.

Ao corpo clínico do Departamento de Radioterapia do A.C.Camargo Cancer Center por acreditarem no projeto e viabilizarem a sua execução, em especial à Dr^a Maria Leticia Gobo Sila, Dr. Michael Jenwei Chen e Dr. Ricardo Cesar Fogaroli, que incentivaram a execução do projeto aos residentes e outros médicos do departamento.

Aos profissionais do Departamento de Anestesia do A.C.Camargo Cancer Center pela ajuda no desenvolvimento do protocolo de analgesia a ser estudado e por toda a dedicação e empenho com que trataram o meu trabalho desde o início.

Aos profissionais do agendamento de pacientes do departamento de Radioterapia do A.C.Camargo Cancer Center, em especial a Carla Rosa Santana Martins, que sempre me auxiliou nos agendamentos das pacientes participantes do estudo.

Aos profissionais do departamento de Pós Graduação do A.C.Camargo Cancer Center pela constante paciência, profissionalismo e competência no esclarecimento de dúvidas e procedimentos burocráticos referentes ao programa de pós graduação.

A todas as profissionais da biblioteca do A.C.Camargo Cancer Center, pela dedicação e atenção com que sempre me atenderam na busca constante de periódicos e livros para poder escrever o meu trabalho.

Ao amigo Amauri Jose de Lima, Universidade Bras Cubas – Mogi das Cruzes, pelo incentivo, apoio, confiança, estímulo e paciência dedicados a mim durante o processo de doutorado.

Ao amigo Itamar Oliveira, research at UNIFESP, pelas dicas, apoio, conversas e esclarecimento de duvidas durante todos os anos de estudo e, por não permitir que eu desanimasse diante das dificuldades e cansaço.

Ao amigo Arlindo Nascimento de Lemos Junior, doutorando na UNICAMP, pelo incentivo, carinho, críticas e conselhos durante a fase final do meu trabalho e, por acreditar que eu seria capaz, sempre.

A todos os meus familiares e amigos que, mesmo indiretamente, sempre me estimularam, apoiaram e tiveram paciência comigo nos momentos de incertezas, medos e dúvidas.

A todos, o meu agradecimento e eterno reconhecimento.

RESUMO

Uyeda M. **Avaliação, quantificação e implementação de um protocolo para analgesia em pacientes submetidas a braquiterapia para carcinoma do colo uterino não operados.** [Tese]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2021.

Introdução: O câncer cervical (CC) se desenvolve a partir de alterações no colo do útero e é caracterizado por um lento estado pré-invasivo e pré-maligno que pode surgir de infecções repetidas pelo papilomavírus humano (HPV). É o segundo câncer mais prevalente em mulheres em todo o mundo, representando 7,5% de todas as mortes por câncer feminino, com 87% dessas mortes ocorrendo em países em desenvolvimento. A associação de teleterapia e braquiterapia com alta taxa de dose (BATD) é o método mais utilizado no tratamento do CC. Durante o tratamento, a dor é considerada uma questão importante em pacientes submetidas a BATD, pois pode interferir no resultado do tratamento, porém não há um protocolo de analgesia específico para esta situação definido na literatura. **Objetivos: Primários:** Avaliar a eficácia de um protocolo de analgesia proposto para pacientes submetidas à BATD. **Secundários:** Quantificar a dor da paciente submetida à BATD através de escala visual analógica (EVA) e analisar a correlação existente entre diversas características clínicas sociais básicas e a escala de dor apresentada pelas pacientes durante as semanas de tratamento. **Metodologia:** Trata-se de um estudo prospectivo, descritivo, analítico, de centro único, desenvolvido no Departamento de Radioterapia do A.C.Camargo Cancer Center, onde trinta e cinco pacientes com diagnóstico de CC e com indicação de tratamento por BATD foram avaliadas. A quantificação da dor foi realizada através da EVA e o protocolo investigacional proposto consistiu de: **a)** butilbrometo de escopolamina + metamizol de sódio (para pacientes com dor EVA entre 1 a 2) e, **b)** butilbrometo de escopolamina + sulfato de morfina penta-hidratado (para pacientes com dor EVA entre 3 a 7). **Resultados:** Pudemos observar mudança favorável na condição de dor entre a primeira e a quarta semana de tratamento ($p < 0,01$), assim como observamos diferenças entre o escore de dor entre a primeira e a segunda semana e entre a primeira e a quarta semana de tratamento. Não verificamos associação entre nenhuma das características das pacientes com o nível de dor ($p > 0,05$). **Conclusão:** O protocolo aplicado foi eficaz na redução da dor em pacientes submetidas à BATD.

Descritores: Analgesia. Braquiterpia. Planejamento de Assistência ao Paciente/normas. Manejo da Dor. Neoplasias do Colo do Útero/terapia

ABSTRACT

Uyeda M. [Evaluation, quantification, and implementation of a protocol for analgesia in patients undergoing brachytherapy for non-operated cervical carcinoma.]. [Tese]. São Paulo; Antônio Prudente Foundation; 2021.

Introduction: Cervical cancer (CC) develops from changes in the cervix and is characterized by a slow pre-invasive and pre-malignant state that can arise from repeated infections by the human papillomavirus (HPV). It is the second most prevalent cancer in women worldwide, accounting for 7.5% of all deaths from female cancer, with 87% of these deaths occurring in developing countries. The association of teletherapy and brachytherapy high dose rate (HDR) is the most used method in the treatment of CC. During treatment, pain is considered an important issue in patients HDR submit, as it can interfere with the treatment outcome, but there is no specific analgesia protocol for this situation defined in the literature. **Objectives:** **Primary:** Evaluate the effectiveness of a proposed analgesia protocol for patients undergoing HDR. **Secondary:** Quantify the pain of the patient submitted to HDR using the visual analogic scale (VAS) and analyze the correlation between several basic social clinical characteristics and the pain scale presented by the patients during the weeks of treatment. **Methodology:** This is a prospective, descriptive, analytical, single-center study developed at the Radiotherapy Department of A.C. Camargo Cancer Center, where thirty-five patients diagnosed with CC and HDR indication treatment were evaluated. The quantification of pain was performed using VAS and the investigative protocol proposed, consisting of **a)** scopolamine butylbromide + sodium metamizole (for patients with VAS pain from 1 to 2) and **b)** scopolamine butylbromide + Pentamorphine sulfate hydrated (for patients with VAS pain from 3 to 7). **Results:** Observed a favorable change in the pain condition between the first and the fourth week of treatment ($p < 0.01$), as well as observed differences in the pain score between the first and second week and, the first and fourth week of treatment. We did not find an association between any of the patient's characteristics and level of pain ($p > 0.05$). **Conclusion:** The applied protocol was effective pain-reducing in patients undergoing HDR.

Key words: Analgesia. Brachytherapy. Patient Care Planning/standards. Pain Management. Uterine Cervical Neoplasms/therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ilustração da anatomia e partes que compõem o colo uterino	2
Figura 2	Histologia de carcinoma espino celular de colo uterino	4
Figura 3	Histologia de adenocarcinoma de colo uterino	4
Figura 4	Neoplasia cervical invasiva precoce	6
Figura 5	Neoplasia cervical invasiva	6
Figura 6	Aplicador em anel com sonda intrauterina utilizado no procedimento de BATD.....	12
Figura 7	Escala visual analógica	22
Figura 8	Perfil de idade das mulheres avaliadas, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019	28
Figura 9	Fonte financiadora das mulheres avaliadas, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019	29
Figura 10	Atividade sexual das mulheres avaliadas, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019	29
Figura 11	Gestação das mulheres avaliadas, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019..	30
Figura 12	Presença de HAS nas mulheres avaliadas, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019	30
Figura 13	Presença de DM nas mulheres avaliadas, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019	31

Figura 14	Perfil de IMC das mulheres avaliadas, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019	31
Figura 15	Escala de dor das mulheres Avaliadas, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019	32
Figura 16	Distribuição da escala de dor ao longo do tempo em pacientes submetidas à braquiterapia, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Níveis de Estadiamento para Câncer de Colo Uterino	8
Tabela 2	Sugestão de analgesia pelo Escore de dor apresentado na histerometria, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019	22
Tabela 3	Características das pacientes submetidas a braquiterapia, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.....	27
Tabela 4	Avaliação da mudança da dor por semanas nas pacientes submetidas a braquiterapia, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019	35
Tabela 5	Avaliação da mudança da escala de dor por semanas de tratamento nas pacientes submetidas a braquiterapia, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.....	37
Tabela 6	Avaliação da dor final nas pacientes submetidas a braquiterapia, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019	38
Tabela 7	Avaliação da dor final nas pacientes submetidas a braquiterapia, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.	40

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABS	American Brachytherapy Society
AIEA	Agência Internacional de Energia Atômica
AINH	Anti-Inflamatórios Não Hormonais
AS	Atividade Sexual
BATD	Braquiterapia de Alta Taxa de Dose
BBTD	Braquiterapia de Baixa Taxa de Dose
BQT	Braquiterapia
CA	Câncer
CC	Câncer Cervical
CIS	Carcinoma in Situ
cm	Centímetros
Cox	Enzima Ciclo- Oxigenase
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DSTs	Doenças Sexualmente Transmissíveis
EV	Endovenoso
EVA	Escala Visual Analógica
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HPV	Papilomavírus Humano
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
IASP	International Association for the Study of Pain
IMC	Índice de Massa Corporal
mm	Milímetros
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
OMS	Organização Mundial de Saúde
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
RTE	Radioterapia Externa
SF	Soro Fisiológico
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Colo de útero e Câncer Cervical (CC).....	1
1.2	Diagnóstico e Estadiamento	6
1.3	Radioterapia (RT) e Braquiterapia (BQT)	9
1.4	Dor	12
1.5	Dor em Oncologia.....	15
2	OBJETIVOS	18
2.1	Objetivo Primário	18
2.2	Objetivos Secundários	18
3	MATERIAIS E MÉTODOS	19
3.1	Desenho do Estudo	19
3.2	População do Estudo.....	19
3.3	Aspectos Éticos.....	19
3.4	Critérios de Inclusão	19
3.5	Critérios de Exclusão	20
3.6	Organização e Planejamento do Ensaio.....	20
3.7	Metodologia.....	20
3.8	Variáveis do Estudo.....	24
3.9	Análise Estatística.....	25
3.10	Riscos e Benefícios do Estudo.....	25
3.11	Avaliação dos Efeitos	26
4	RESULTADOS	27
4.1	Perfil das pacientes	28
4.2	Escala de Dor	32
5	DISCUSSÃO	42

6	CONCLUSÃO.....	49
7	REFERÊNCIAS.....	50

ANEXOS

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

Anexo 2 Artigo publicado na Applied Cancer Research 2018;38:19

APÊNDICES

Apêndice 1 Termo de Consentimento de Livre Esclarecido-TCLE

Apêndice 2 Questionário para avaliação dos efeitos colaterais da braquiterapia
ginecológica

1 INTRODUÇÃO

O câncer (CA) é uma doença crônico-degenerativa, na qual o crescimento desordenado de células invade tecidos e órgãos, podendo espalhar-se pelo corpo (Rozário et al. 2019). Evolui com lesões que se apresentam sob a forma de tumor sólido expansivo e/ou sob a forma de infiltração nas estruturas corporais (Esteves et al. 2006; Rader et al. 2019; Baldauf et al. 2019).

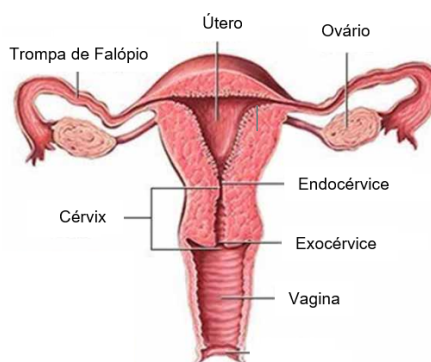
De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), em 2018 a incidência global estimada de CA foi de 18,1 milhões de casos e a mortalidade estimada por CA foi de 9,6 milhões de pessoas (Bray et al. 2018). No Brasil, estimou-se que aproximadamente 600.000 novos casos de CA ocorreriam entre 2018 e 2019 (Silva et al. 2019).

1.1 COLO DE ÚTERO E CÂNCER CERVICAL (CC)

O colo uterino é a porção fibromuscular inferior do útero. É de formato cilíndrico ou cônico e mede 3 a 4 centímetros (cm) de comprimento e 2,5 cm de diâmetro. É sustentado pelos ligamentos cardinais e útero sacral, que se estendem entre as porções laterais e posteriores do colo uterino e as paredes da pelve óssea (Guido et al. 2018). A metade inferior do colo uterino, denominada de porção vaginal, se projeta na parede anterior da vagina e a metade superior permanece acima da vagina. A porção vaginal se abre na vagina através de um orifício denominado de orifício cervical externo (Koh et al. 2019). É constituído por duas partes cobertas por dois tipos diferentes de células: a endocérvice que é a abertura do colo do útero, leva ao útero e está coberto de células glandulares e o exocérvice (ou ectocérvice) que é a parte externa do colo do útero e está coberto de células escamosas (Jhungrat et al. 2020). O local onde esses dois tipos de células se encontram no colo do útero é chamado de cervix, como mostra a Figura 1.

O colo uterino varia de tamanho e formato dependendo da idade da mulher, paridade e estado hormonal. Em mulheres que já pariram, é volumoso e o orifício cervical externo apresenta-se como uma fenda larga, entreaberta e transversa. Em mulheres nulíparas, o orifício cervical externo assemelha-se a uma pequena abertura circular no centro do colo uterino. A porção supra vaginal junta-se ao corpo muscular do útero ao nível do orifício cervical interno (Hu et al. 2018).

O canal endocervical varia de comprimento e largura dependendo da idade e estado hormonal da mulher. É mais amplo em mulheres em idade reprodutiva, quando mede 6 a 8 milímetros (mm) de largura. A localização exata da cervix muda à medida que a mulher envelhece e tem filhos (Esteves et al. 2006; Ferreira et al. 2015; Jhungran et al. 2020).



Fonte: Adaptado da American Cancer Society-ACS (2017)

Figura 1 - Ilustração da anatomia e partes que compõem o colo uterino

O câncer cervical (CC) é o terceiro câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo (Saei et al. 2018), se desenvolve a partir de alterações no colo do útero e pode surgir de repetidas infecções por papilomavírus humano (HPV), que pode provocar lesões precursoras de tumores no epitélio uterino, estando presente em mais de 90% dos casos de CC (Hu et al. 2018; Kabir et al. 2019; Rader et al. 2019). As neoplasias invasivas do colo uterino são em geral precedidas por uma longa fase de doença pré-invasiva. Microscopicamente, isto se caracteriza como uma gama de eventos que progredem da atipia celular a graus variados de displasia ou neoplasia intraepitelial cervical (NIC) antes da progressão ao carcinoma invasivo. Um bom conhecimento da etiologia, fisiopatologia e história natural da NIC proporciona uma base sólida tanto para o exame visual como para o diagnóstico colposcópico e a compreensão dos princípios do tratamento dessas lesões, que podem regredir, persistir ou se tornar invasivas. Pode levar até sete anos para as alterações precoces progredirem para um tumor invasivo (Ribalta et al. 2005; Rodrigues 2011).

O conceito de lesões precursoras da neoplasia do colo uterino remonta ao fim do século XIX, quando áreas de alterações epiteliais atípicas não invasivas foram identificadas em amostras teciduais adjacentes às neoplasias invasivas (William 1888). O termo carcinoma in situ (CIS) foi introduzido em 1932 para indicar lesões em que as células carcinomatosas indiferenciadas ocupavam a espessura total do epitélio, sem ruptura da membrana basal

(Broders 1932). A associação entre o CIS e a NIC foi posteriormente verificada. O termo displasia foi introduzido no final dos anos 50 para designar a atipia epitelial cervical intermediária entre o epitélio normal e o CIS (Reagan et al. 1953). A displasia recebeu uma categorização adicional em três grupos – leve, moderada e grave – dependendo do grau de comprometimento da espessura epitelial por células atípicas. Posteriormente, durante muitos anos, as lesões pré-neoplásicas cervicais passaram a ser indicadas segundo as categorias de displasia e CIS, e ainda são amplamente usadas em muitos países em desenvolvimento. Não há sintomas específicos nem características clínicas que indicam a presença da NIC (Vidal et al. 2013).

Devido a falta de sintomas específicos, os exames preventivos devem ser adotados como práticas (Bedell et al. 2020). Houve uma estimativa de 266.000 mortes por CC em todo o mundo em 2012, representando 7,5% de todas as mortes por CA feminino, sendo que 87% das mortes ocorrem em países menos desenvolvidos segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). A mortalidade varia entre menos de 2 por 100.000 na Ásia Ocidental, Europa Ocidental e Austrália / Nova Zelândia para mais de 20 por 100.000 em regiões como Melanésia (20,6), Oriente Médio (22,2) e Oriente da África (27,6) (Fidler et al. 2012; Vidal et al. 2013).

Embora passível de prevenção e de bom prognóstico, quando tratado precocemente, o CC é um importante problema de Saúde Pública por se tratar do terceiro tumor mais frequente na população feminina, atrás do CA de mama e colorretal, e a quarta causa de morte de mulheres por CA no Brasil. Para o biênio 2018 - 2019 o número projetado foi de 16.370 casos, com um risco estimado de 15,43 novos casos a cada 100 mil mulheres e, esse número poderia variar devido a falhas nos diferentes níveis de atenção à saúde (Santos et al. 2008; Buskwofie et al. 2020).

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, no Brasil, o CC é o primeiro mais incidente na região norte (23,97/100 mil). Nas regiões Centro Oeste (20,72/100 mil) e Nordeste (19,49/100 mil), ocupa a segunda posição; na região Sudeste (11,30/100 mil), a terceira; e, na região sul (15,17/100 mil), a quarta posição (Speck et al. 2015; Alves et al. 2016).

Histologia:

O subtipo histológico de maior frequência (90% a 95% dos casos) é o carcinoma espinocelular (Figura 2), seguido de adenocarcinoma (2% a 8%) como ilustrado na Figura 3 (Barros 2007; Brito-Silva et al. 2014).

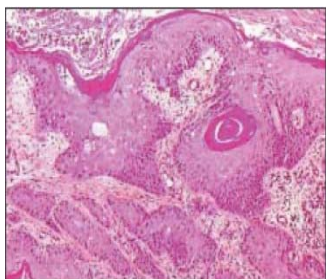


Figura 2 - Histologia de carcinoma espino celular de colo uterino

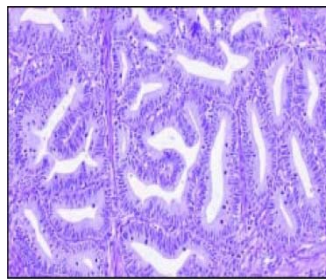


Figura 3 - Histologia de adenocarcinoma de colo uterino

O carcinoma espino celular se desenvolve a partir de células do exocérvice e as células cancerígenas tem características de células escamosas ao serem vistas histologicamente. Os adenocarcinomas de colo uterino se desenvolvem a partir de células glandulares produtoras de muco do endocérvice (Brito-Silva et al. 2014).

A propagação do CC se faz por contiguidade. Em estágios iniciais, fica circunscrita à espessura do colo, podendo, em estágios mais avançados se propagar para estruturas adjacentes como paramétrios (ligamentos que mantêm o útero posicionado na pelve), bexiga, reto, e mais adiante, pelos órgãos distantes, podendo também disseminar por via linfática aos linfonodos pélvicos, para- aórticos e por via hematogênica (National Cancer Institute 2002; Salgado 2012). A disseminação linfática é geralmente progressiva e previsível, com apenas 12% dos pacientes demonstrando doença para-aórtica na ausência de envolvimento linfático pélvico (Stumbar et al. 2019). O percentual de comprometimento linfonodal pélvico e para-aórtico aumenta com a progressão da doença. A disseminação hematogênica é incomum nos estágios iniciais, mas também tem o risco aumentado nos estágios avançados (Silva et al. 2018). A morte da paciente geralmente decorre da invasão ao paramétrio e da compressão do ureter, que conduz à insuficiência renal (Açıkgöz et al. 2011).

Fatores de Risco:

Os fatores de risco para o desenvolvimento dessa neoplasia envolvem a infecção pelo HPV, notadamente, os subtipos 16 e 18, responsáveis por aproximadamente 70% dos casos; o início precoce da atividade sexual, agravado quanto mais próximo ocorre da idade da menarca; a existência de múltiplos parceiros sexuais ou quando o parceiro possui múltiplas parceiras; a multiparidade; o tabagismo; o uso prolongado de contraceptivos orais; traumatismos do colo uterino advindos de uma má assistência obstétrica; a presença de enfermidades imunossupressoras; a queda do estado nutricional; a predisposição genética; a falta de informações sobre sexo seguro; e finalmente, o acesso limitado aos serviços de saúde (Shrestha

et al. 2018). A infecção pelo HPV não é uma condição suficiente para a ocorrência do CC. Estima-se que cerca de 80% das mulheres sexualmente ativas irão adquiri-lo ao longo da vida, o que não significa que todas irão desenvolver a doença (Santos et al. 2008; Hall et al. 2019). A alteração celular proveniente do contágio pelo HPV é transitória e pode regredir espontaneamente após seis meses a dois anos da exposição ao vírus, sendo necessária a presença de outros elementos desencadeantes para ocorrer a evolução do CC (Soares et al. 2016).

Características Clínicas:

Apesar de possuir alto percentual de cura, muitas mulheres não fazem periodicamente exame ginecológico por diversas razões: medo, negligência, falta de informações sobre a existência dos procedimentos de rastreamento, ausência de patologia genital ou de prescrição médica e dificuldade de acesso aos serviços de saúde (Shrestha et al. 2018). Desde 1940, iniciativas pioneiras de profissionais têm promovido o controle do CC no Brasil (Soares et al. 2011). Uma vez confirmada a lesão, inicia-se o estabelecimento da conduta terapêutica que leva em consideração: o estadiamento do tumor, os recursos disponíveis na instituição, as condições clínicas da paciente, como também o seu desejo em relação ao planejamento familiar e a preservação da fertilidade (Novaes 2008).

As mulheres com NIC com frequência apresentam um ou mais dos seguintes sintomas: hemorragia intermenstrual, hemorragia pós-coito, fluxos menstruais mais intensos, corrimento seroso purulento excessivo, corrimento de odor fétido, cistite recorrente, urgência miccional e aumento da frequência urinária, dor nas costas e dor abdominal no quadrante inferior (Bădulescu et al. 2011). Em estádios avançados, as pacientes podem apresentar falta de ar devido à anemia grave, uropatia obstrutiva, edema de membros inferiores, hematúria, obstrução intestinal e caquexia. O exame especular vaginal revela um crescimento ulceroproliferativo na maioria das mulheres (Mantese 2008).

Em fases muito precoces da invasão do estroma, a NIC pode não dar origem a sintomas manifestos ou características clínicas e, portanto, é conhecida como doença invasiva pré-clínica (Esteves et al. 2004). A forma mais precoce da neoplasia invasiva é reconhecida histologicamente como um carcinoma microinvasivo: neoplasias que invadem não mais que 5 mm de profundidade e 7 mm de largura do estroma cervical subjacente (Açikgöz et al. 2011).

Com o progredir da invasão do estroma, a doença se torna clinicamente manifesta, com vários padrões de crescimento que, com frequência, são visíveis ao exame especular. Lesões muito precoces podem se apresentar como uma área granular avermelhada rugosa que sangra ao toque (Figura 4). As neoplasias mais avançadas podem ser exofíticas, endófitas ou uma

combinação de ambas (Figura 5). Os carcinomas exofíticos são, em geral, superficialmente invasivos e sua massa cresce para dentro da luz vaginal ou um crescimento proliferativo protuberante (Shrestha et al. 2018). As neoplasias endófitas podem infiltrar de modo extensivo o estroma e deformar o colo uterino, sem muito crescimento visível na superfície. Essas lesões podem se expandir para dentro da endocérvice, deixando o epitélio escamoso do colo uterino intacto até que as lesões ultrapassem 5 cm de diâmetro. O resultado é um colo uterino macroscopicamente aumentado, em forma irregular de barril, com uma superfície rugosa, papilar ou granular. Tais neoplasias podem continuar silenciosas por muito tempo (Shrestha et al. 2018). Tumores mistos exofíticos e endofíticos apresentam-se em geral ulcerados com infiltração profunda do estroma subjacente. Em todos os tipos, hemorragia ao toque e necrose são características clínicas predominantes. Com um maior avanço da invasão, a neoplasia pode ocupar a vagina, paramétrio, parede lateral pélvica, bexiga e reto (Shrestha et al. 2018).



Figura 4 - Neoplasia cervical invasiva precoce



Figura 5 - Neoplasia cervical invasiva

1.2 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O período médio de evolução de uma lesão cervical inicial para a forma invasiva é de aproximadamente 20 anos, embora possa ser mais rápido (Santana et al. 2008). Este período relativamente longo permite que ações preventivas sejam eficientes e alterem o quadro epidemiológico da doença, podendo ser curável em até 100% dos casos (Santana et al. 2008). Na fase pré-clínica (assintomática) do CC, a detecção de possíveis lesões precursoras se dá por meio da realização periódica do exame preventivo. O método convencional para rastreamento do CC é a colpocitologia oncológica, ou teste Papanicolaou, considerado um método de baixo custo, simples e de fácil execução. Estas características tornam o método amplamente utilizado em programas de controle do CC (Piras et al. 2011). No Brasil, o exame citopatológico é

a estratégia de rastreamento recomendada pelo Ministério da Saúde prioritariamente para mulheres entre 25 e 59 anos (Santana et al. 2008).

A persistência da infecção pelo HPV é considerada o principal fator predisponente ao CC, uma vez que através de micro lesões no epitélio escamoso, o vírus pode penetrar, alcançar as células basais e replicar-se, levando as células a sofrerem maturação e multiplicação acelerada, induzidas pelas oncoproteínas virais, desenvolvendo lesões intraepiteliais, que podem evoluir para um processo neoplásico invasor (Libera et al. 2016; Zeferino et al. 2018).

Os processos inflamatórios que acometem o colo do útero, principalmente por agentes etiológicos relacionados a doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) ou oportunistas do trato genito urinário, também são considerados cofatores ao desenvolvimento do CC em virtude da desordem na microbiota vaginal, com redução dos *Lactobacillus* sp. e aumento de agentes anaeróbios obrigatórios, que podem promover maior risco de aquisição da infecção pelo HPV (Alves et al. 2018). A vaginose bacteriana pode causar danos ao epitélio vaginal, degradando o muco cervical, alterando o ambiente físico-químico, imunológico e inibindo a quimiotaxia de leucócitos, em decorrência da síntese de ácidos succínicos e acéticos, podendo influenciar na infecção e persistência do HPV (Peres et al. 2015). Diversos estudos têm demonstrado uma associação entre a vaginose bacteriana e a infecção pelo HPV no desenvolvimento de lesões intraepiteliais, revelando associação em até 38% dos casos (Caixeta et al. 2015).

Os principais sintomas do CC incluem sangramento vaginal (pós-coito, pós-menopáusico e/ou intermenstrual), dor abdominal inferior e corrimento vaginal ofensivo (Bautista-Hernández et al. 2011). O processo inflamatório e o sangramento podem impedir o diagnóstico por Papanicolaou, por dificultarem a leitura do esfregaço. O exame clínico e a biópsia dirigida por colposcopia, quando mostram carcinoma invasivo, levam ao diagnóstico sem a necessidade de conização. No entanto, quando o diagnóstico por biópsia é de lesão pré-neoplásica de alto grau ou de lesão microinvasiva, há necessidade de conização para confirmação (Santana et al. 2008). Como uma alternativa simples e de baixo custo aos exames de Papanicolaou tradicionais, a inspeção visual com ácido acético tem sido amplamente utilizada para o diagnóstico de CC, cuja vantagem é que as mulheres podem ser examinadas e tratadas ao mesmo tempo (Zhang et al. 2018).

A detecção de ácido desoxirribonucléico (DNA) de HPV, dos tipos de alto risco, no esfregaço celular, prediz a presença de lesão precursora do CC em pacientes que apresentam resultado negativo ou duvidoso à citologia oncótica. Além disso, há boas indicações de que o teste molecular de HPV possa servir como um controle de qualidade da citologia oncótica, reduzindo o número de resultados falso-negativos (Santana et al. 2008).

O exame histopatológico é considerado padrão ouro para o diagnóstico do CC, permitindo, na prática assistencial, classificar o tipo e grau histológico dos tumores e fornecer embasamento para as decisões clínicas e terapêuticas (Silva et al. 2018).

O CC pode ser estadiado de acordo com as diretrizes estabelecidas pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), tendo seu tratamento designado pelo tamanho, tipo de tumor, estado geral da paciente e localização (Bhatla et al. 2018; Shrestha et al. 2018; Cronin et al. 2018). De acordo com a revisão realizada em 2018, o estadiamento para o CC foi estabelecido como:

Tabela 1 - Níveis de Estadiamento para Câncer de Colo Uterino

Estádio I	Confinado ao cérvix
Est. IA1	Invasão de estroma <3 mm de profundidade e < 7 mm de largura
Est. IA2	Invasão do estroma > 3 mm a 5 mm de profundidade e < 7 mm de largura
Est. IB1	Invasão do estroma > 5 mm de profundidade ou > 7 mm de largura e Tamanho do tumor < 2 cm
Est. IB2	Tamanho do tumor > 2 – 3,9 cm
Est. IB3	Tamanho do tumor ≥ 4 cm
Est. II	Extensão além da cérvix e/ou dois terços superiores da vagina
Est. IIA	Sem envolvimento parametrial
Est. IIB	Envolvimento parametrial
Est. III	Extensão ao terço inferior da vagina
Est. IIIA	Sem extensão à parede lateral da pelve
Est. IIIB	Extensão à parede lateral da pelve e/ou hidronefrose
Est. IIIC1	Metástases dos linfonodos pélvicos apenas
Est. IIIC2	Metástase de linfonodo para - aórtico
Est. IV	Extensão além da pequena pelve
Est. IVA	Envolvimento de órgãos adjacentes (bexiga, reto)
Est. IVB	Metástases à distância

Fonte: Bhatla e Denny (2018).

Como forma de tratamento para o CC podemos ter a cirurgia (histerectomia), quimioterapia (QT) e radioterapia (RT). A RT abrange duas formas de aplicação: a RT externa (RTE) ou teleterapia, na qual as radiações ionizantes são depositadas nos tecidos por uma fonte produtora distante do paciente e a RT interna ou braquiterapia (BQT), quando a fonte é mantida em contato direto com o tumor (Charlot et al. 2015; Norenhaget al. 2020). O tratamento com BQT é um componente essencial no tratamento do CC. Na prática clínica, os estágios iniciais

(de acordo com a FIGO de IA - IIA) geralmente são tratados com cirurgia ou RTE combinada com BQT, enquanto o padrão do tratamento no estágio IIB - IVA é a associação de RT e QT concomitantes – (QT-RT), seguido pela BQT.

As taxas de controle local do tratamento combinado de RTE e BQT variam de 88% a 93% para EC I (estádio I da doença), 66% a 88% ECII (estádio II da doença), 48% a 63% EC III (estádio III da doença).

1.3 RADIOTERAPIA (RT) e BRAQUITERAPIA (BQT)

A RT utiliza raios-X de alta energia para matar células cancerígenas. De acordo com o estágio do CC, a RT pode ser usada como parte do tratamento principal sendo a radiação isolada ou a cirurgia seguida de radiação (Reidet al. 2019). Para outros estágios, a radiação e a QT administradas em conjunto (chamadas quimiorradiação simultânea) é considerado o tratamento mais indicado, pois a QT contribui na funcionalidade da radiação ou para tratar o CC que se espalhou ou voltou após o tratamento (Eifelet al. 2018). A RT pode ser usada para tratar o CC que se espalhou para outros órgãos e tecidos. Os tipos de RT mais frequentemente usadas para tratar o CC são: RTE e BQT (Jhungronet al. 2020).

A RT ocupa um lugar de destaque na oncologia. Durante o curso da doença, cerca de 60% de todos os pacientes utilizarão esse método terapêutico em suas diferentes técnicas. Sua finalidade é distribuir uma dose de radiação precisa em um volume tumoral definido com preservação das estruturas anatômicas vizinhas não afetadas pela doença, propiciando a erradicação do tumor, boa qualidade de vida com consequente aumento das taxas de sobrevida (Pellizzon 2018).

O tratamento radioterápico consiste em um processo complexo que envolve diferentes profissionais. O aprimoramento em cada uma de suas etapas permite um impacto significativo no controle da doença pela precisão em concentrar uma maior dose nas áreas a serem tratadas (Bădulescu et al. 2011). As principais etapas da RT envolvem a imobilização do paciente; a aquisição de imagens; a definição dos volumes alvos e órgãos normais nas imagens enviadas para o computador; o planejamento da entrega de dose; o cálculo de dose; o controle de qualidade; a verificação de posicionamento do paciente; e o tratamento ou emissão da radiação (Fernandes et al. 2018).

A BQT é uma palavra de origem grega que significa “terapia de alcance curto”. Sua história remonta aos experimentos iniciais com fontes do elemento rádio, conduzidos pelo casal Curie no final do século XIX. Inicialmente, utilizava-se um sistema primitivo em que os

aplicadores radioativos eram inseridos na região do corpo a ser tratada. Posteriormente desenvolveu-se o sistema pós carga, onde os elementos radioativos eram introduzidos manualmente dentro dos aplicadores. O primeiro sucesso do emprego da BQT foi divulgado em 1903 no tratamento de dois tumores malignos de pele (Bennett et al. 2011; Bădulescu et al. 2011).

Na sua administração, os elementos radioativos eram acondicionados ou selados em fontes (tubos, agulhas, fios ou sementes), e posteriormente, aplicados no tumor. Tubos selados de rádio eram colocados nos pacientes por meio de aplicadores, seguindo uma distribuição geométrica e permanecendo no corpo durante o tratamento. Mais recentemente, com o desenvolvimento de sistemas robotizados, as fontes radioativas seladas, inseridas em aplicadores especiais, são empregadas no paciente por meio de um sistema computadorizado que carrega previamente o material radioativo e, em seguida, aplica-o com taxas de dose variadas por controle remoto (Bennett et al. 2011; Bădulescu et al. 2011; Bautista-Hernández et al. 2011).

A BQT se distingue por três critérios: local do corpo em que a fonte radioativa é colocada, duração do fornecimento da radiação e emissão da taxa de dose. Em relação à taxa de dose, pode ser de baixa taxa de dose (BBTD) ou BATD, categorias que se diferenciam pelo tempo de exposição ao material radioativo utilizado e por sua energia. Os procedimentos de cada uma dessas técnicas são distintos (Wang et al. 2007; Eifelet al. 2018).

A BBTD para o tratamento do CC remonta a mais de cem anos e, até alguns anos atrás, era a modalidade de tratamento dominante para esta doença (Esteves et al. 2004; Barros 2007; León-Pizarro et al. 2007). A BBTD envolve a colocação de fontes radioativas dentro do útero e do colo do útero e é realizada sob anestesia geral (para que ocorra a dilatação da cérvix) e a paciente permanece no hospital imobilizada por até 72 horas (Kienenet al. 2018). Em seguida as fontes são removidas e a paciente tem alta (Kienenet al. 2018; Nascimento et al. 2018). Um dos atributos da BBTD é a geometria fixa do ponto de prescrição (“Ponto A”) em relação ao aplicador (León-Pizarro et al. 2007). Uma das limitações da BBTD é a incapacidade inerente de se adaptar ao ambiente de orientação da imagem (Vidal et al. 2011). A maioria dos aplicadores de BBTD está limitada à imagem em 2D devido ao seu design e estilo desatualizado (Nascimento et al. 2018).

A otimização da dose também é uma fraqueza da BBTD. A capacidade de otimizar a distribuição da dose baseada em um aplicador de BBTD é limitada a apenas algumas opções para distribuir a atividade de origem (Pereira et al. 2015). Por outro lado, a BATD tem uma ampla gama de opções, alcançadas pela alteração do padrão do tempo de permanência, o que

permite que a distribuição da atividade da fonte seja quase ilimitada (Canfell 2019). Embora a má geometria do implante não possa ser superada totalmente pela otimização, a BATD tem a vantagem de usar a otimização volumétrica inversa em vez da abordagem de tentativa e erro para a atividade de origem usada com o BBTD. A otimização inversa permite a consideração simultânea de doses de tumor e esse nível de sofisticação é impossível ao usar BBTD (Kwekkeboom et al. 2009).

Outra limitação da BBTD é o movimento do aplicador durante o período de entrega de 24 a 72 horas (Garcia et al. 2016). Esse problema pode ser exemplificado mesmo no curto período entre o órgão de risco e a simulação, onde o movimento do aplicador é comum. Por outro lado, o aplicador de BATD é passível de estabilização, pois a entrega e o planejamento podem ocorrer em um período muito menor em comparação com o BBTD (Nogueira-Rodrigues et al. 2016). Isso deve resultar na entrega mais precisa da dose de BATD em comparação com a BBTD. Existe muito desconforto e dor gerado pela internação e colocação da fonte radioativa para as pacientes com CC (Schiffman et al. 2011).

A BATD é um tratamento fracionado que utiliza programação via computador (Inoue 2003), onde os procedimentos ocorrem com frequência de uma a duas vezes por semana e têm duração de duas a três horas (Matsuo et al. 2019). Em tumores volumosos, nas infiltrações vaginais e nos tratamentos combinados com QT, é realizada preferencialmente após a RTE (Song et al. 2008). Devido ao incômodo gerado, os aplicadores são introduzidos na vagina e no interior do útero com a paciente sob sedação, que pode variar de uma sedação consciente à anestesia geral (Viswanathan et al. 2012; Deutsch-Kratochvilet al. 2013). No Brasil, o procedimento é realizado na grande maioria das vezes sem analgesia ou com a paciente sob efeito de anestesia geral e, por essa razão se faz necessário estabelecer um protocolo de analgesia consciente para o tratamento de dor das pacientes com CC e que são submetidas à BATD (Silva et al. 2018).

De uma forma geral, a BATD pode ser realizada com anestesia, sedação ou ainda sem essas duas condições, a depender da experiência do serviço. Diferentes aplicadores podem ser utilizados para inserção intracavitária. Os mais frequentemente empregados são os aplicadores de Fletcher (colpostatos com sonda uterina), aqueles em anel/ovóides e cilindros nos casos em que há extensão tumoral à vagina (Schestatsky et al. 2011). A Figura 6 mostra o aplicador em anel com sonda intrauterina, um dos tipos mais utilizados no procedimento de BATD.



Fonte: The American Brachytherapy Society Treatment (2018)

Figura 6 - Aplicador em anel com sonda intrauterina utilizado no procedimento de BATD

A BATD pode provocar alterações consideráveis e desafiadoras ao bem-estar físico e emocional das mulheres - desde a alimentação, higiene, sono, repouso, eliminações fisiológicas, sexualidade e esterilidade, até a rotina de trabalho e relações sociais. A não percepção do significado dessas alterações imprime prejuízos na adaptação ao tratamento e na melhoria das condições de saúde (Soares e Silva 2016). Os efeitos colaterais causados pelo tratamento de BATD ocorrem frequentemente durante todo o tratamento, acredita-se que uma assistência de qualidade inclui várias ações para amenizar e tratar os efeitos colaterais causados pela toxicidade do tratamento (Small et al. 2017).

O CC em estágios IB e/ ou maior representa 60% do CC em países em desenvolvimento - o dobro do visto em nações desenvolvidas, ou seja, 30%, e a BATD é um componente chave do tratamento radioterápico para essas situações. Assim, ter acesso a uma BATD de alta qualidade é essencial para o manejo da doença. Nos países em desenvolvimento, a terapêutica potencial da BATD é de particular importância (Matsuo et al. 2019). Estudos comparando RTE seguida de histerectomia radical ou BATD nos estágios IB2 a IIB em pacientes com CC, não conseguiram demonstrar superioridade da histerectomia radical sobre a BATD (Matsuo et al. 2019). Small et al. (2017) comentaram sobre a falta de equipamentos de RT para atender o número de mulheres com CC em países em desenvolvimento, ou mesmo de unidades de BQT capaz de tratar aproximadamente 10-12 casos por dia.

A BATD continua indisponível em muitos países e mesmo em países nos quais é facilmente acessível, seu uso está declinando (Arians et al. 2019).

1.4 DOR

A dor é uma experiência sensitiva e emocional, desagradável, que pode estar associada ou relacionada à lesão real ou potencial dos tecidos e, devido a seu caráter subjetivo, foi compreendida historicamente de forma mística ou religiosa e associada ao sofrimento (Sims et

al. 2019). Com o advento científico, a dor física foi separada do sofrimento social, tornando-se um fenômeno explicado pela fisiologia (Kushwah et al. 2020). Hoje, caracteriza-se a dor como o quinto sinal vital para enfatizar seu significado e principalmente na conscientização dos profissionais de saúde sobre sua relevância, para a avaliação, mensuração e tratamento adequado (Min et al. 2018). A dor é uma experiência única e pessoal. Não há linguagem padrão para descrições de dor, variando dentro de uma mesma família ou grupo cultural e está associada com dano tecidual real ou potencial (Vu et al. 2018).

Considera-se ainda que cada indivíduo utiliza o termo dor e classifica sua intensidade, a partir de suas experiências pessoais (Hata et al. 2018). A severidade da dor não é diretamente proporcional à quantidade de tecido lesado e muitos fatores podem influenciar a percepção deste sintoma, como: fadiga, depressão, raiva, medo/ansiedade, sentimento de falta de esperança e amparo (Kushwah et al. 2020).

A dor impõe limitações no estilo de vida, particularmente na mobilidade, paciência, resignação, podendo ser interpretada como um “saldo” da doença que progride (Min et al. 2018; Araújo et al. 2018). Segundo o IASP, a dor continua sendo uma das grandes preocupações da humanidade. Desde os primórdios do ser humano, o conhecer mais sobre a dor sempre procurou esclarecer as razões que justificassem a ocorrência da mesma e os procedimentos destinados a seu controle (Vu et al. 2018). A expressão da dor varia não somente de um indivíduo para outro, mas também de acordo com as diferentes culturas.

Segundo Vu et al.(2018), dor pode ser classificada em:

Dor Nociceptiva: Compreende dor somática e visceral e ocorre diretamente por estimulação química ou física de terminações nervosas normais - é resultado de danos teciduais mais comuns e freqüentes nas situações inflamatórias, traumáticas e invasivas, ou isquêmicas.

Dor Neuropática: Resulta de alguma injúria a um nervo ou de função nervosa anormal em qualquer ponto ao longo das linhas de transmissão neuronal, dos tecidos mais periféricos ao Sistema Nervoso Central (SNC).

Dor simpaticomimética: diferenciada pelo relato de irradiação arterial normalmente necessitando de diagnóstico diferencial por bloqueio anestésico.

A avaliação e intervenção na dor aguda deve ser diferente da dor crônica. Embora existam aspectos comuns, os relatos de dor aguda têm ênfase nas características da dor, nas repercussões biológicas da dor e do alívio, enquanto os relatos de dor crônica enfatizam, além destes, aspectos psicossocioculturais que devem ser incluídos (Vu et al. 2018).

Dor Aguda:

Possui início súbito relacionado a afecções traumáticas, infecciosas ou inflamatórias, mas espera-se que desapareça após intervenção na causa – cura da lesão, imobilização ou em resposta a medicamentos (Kushwah et al. 2020). Normalmente respondem rapidamente às intervenções na causa e não costumam ser recorrentes e, estão associadas a respostas neurovegetativas como aumento da pressão arterial, taquicardia, taquipnéia, agitação psicomotora e ansiedade (Kushwah et al. 2020). Quando o paciente é questionado apresenta relato de intensidade forte ou incapacitante de alto impacto na qualidade de vida. É possível observar vocalização (emissão de sons), expressões faciais e posturas de proteção, e quando não é bem tratada, pode-se tornar crônica (Vu et al. 2018).

Dor Crônica:

Não pode ser considerada apenas o prolongamento da dor aguda. Apresenta estimulações nociceptivas repetidas que levam a uma variedade de modificações no SNC (Vu et al. 2018).

Enquanto dor aguda provoca uma resposta simpática, com taquicardia, hipertensão e alterações em pupilas, a dor crônica permite uma adaptação a esta situação, é mal delimitada no tempo e no espaço, é a que persiste por processos patológicos crônicos, de forma contínua ou recorrente (Vu et al. 2018). Não apresenta respostas neurovegetativas associadas, mas com respostas emocionais de ansiedade e depressão frequentes (Kushwah et al. 2020).

As respostas físicas, emocionais e comportamentais ao quadro algico podem ser atenuadas ou acentuadas por variáveis biológicas, psíquicas e socioculturais do indivíduo e do meio. É de padrão evolutivo e intensidade com variação individual e nem sempre se observa alteração comportamental ou postural, expressões faciais ou vocalizações (Kushwah et al. 2020).

Dor Nociceptiva:

Pode ser somática ou visceral, que surge de dano real ou ameaçado ao tecido não neural e devido a ativação de nociceptores. A dor somática aparece a partir da lesão da pele ou tecidos mais profundos e é usualmente localizada, enquanto a dor visceral se origina em vísceras abdominais e/ou torácicas. Ambos os tipos de dor usualmente respondem a analgésicos Opiáceos e não Opiáceos, com excelente resposta quando a dor é somática e boa resposta quando a dor é visceral (Kushwah et al. 2020).

Normalmente não é bem localizada pelo paciente e, geralmente é descrita como sensação de ser profunda e pressionar. Algumas vezes é “referida” e sentida em uma parte do

corpo distante do local de estimulação nociceptiva. A dor visceral é frequentemente associada com outros sintomas, como náusea e vômitos (Vu et al. 2018).

Dor Neuropática:

Pode ocorrer por lesão do Sistema Nervoso Parassimpático ou SNC, com dano nervoso sendo determinado por trauma, infecção, isquemia, doença degenerativa, invasão tumoral, injúria química ou radiação. Geralmente é caracterizada por queixas de dor com irradiação neurodérmica e em queimação e, pode ser melhorada, mas com frequência não é completamente aliviada pela analgesia com Opiáceos e não Opiáceos e drogas analgésicas adjuvantes são frequentemente requeridas. Geralmente é uma dor que surge como consequência de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial (Vu et al. 2018).

Deaferentação: é um tipo de dor neuropática como, por exemplo, dor fantasma, (injúria do plexo braquial ou lombo sacral).

Dor central: ocorre por dano direto ao SNC

Dor simpática mantida: é diagnosticada na presença de dor neuropática, quando existe associação com disfunções autonômicas, como edema local, alterações na sudorese e temperatura, mudanças tróficas (perda de cabelo, crescimento anormal de unhas, afinamento dos tecidos). Pensa-se que é sustentada por atividade eferente, no sistema nervoso simpático. Existem sensações anormais em dor neuropática, como disestesia (sensação anormal espontânea), hiperestesia (sensibilidade exacerbada à estimulação), hiperalgesia (resposta exagerada a um estímulo normalmente doloroso), alodínea (dor causada por estímulo que normalmente não é doloroso), hiperpatia (resposta explosiva e frequentemente prolongada a um estímulo), Breakthrough pain (dor episódica, incidental ou transitória) (Hu et al. 2018).

1.5 DOR EM ONCOLOGIA

A prevalência de dor oncológica aumenta com a progressão da doença. Dor moderada ou intensa ocorre em 30% dos pacientes com câncer recebendo tratamento e em 60% a 90% dos pacientes com câncer avançado (Schestatsky et al. 2011). Cerca de 60% dos pacientes sentem dores importantes em alguma fase do tratamento (Schestatsky et al. 2011; Hata et al. 2018). As causas mais comuns para as dores podem ser: **a)** em razão do próprio câncer (causa mais comum), com cerca de 46 a 92%; **b)** relacionadas ao câncer, com cerca de 12 a 29%; **c)** associadas ao tratamento antitumoral, com cerca de 5 a 20%, ou **d)** desordens concomitantes (cerca de 8 a 22%) (Kuo et al. 2015; Desrichard et al. 2018). Assim, um paciente pode apresentar mais de um tipo de dor: a de ordem fisiopatológica, bem como as de cunho

psicológico e espiritual e o tratamento adequado vai depender da identificação de sua origem (Vidal et al. 2013; Kuo et al. 2015).

A dor pode ser completamente aliviada em 80 a 90% dos pacientes e, um alívio em nível aceitável pode ser alcançado na maioria dos pacientes restantes, mas quando não é aliviada de alguma forma, a dor gera ansiedade, estresse físico e emocional para o paciente e também aos seus cuidadores (Banerjee et al. 2020). A dor oncológica prejudica, ainda, as funções cognitivas, o sono e a vida social do paciente. A existência e a intensidade das dores variam de acordo com o estágio da doença e sua localização (Dahiya et al. 2016).

O sucesso no tratamento da dor requer uma avaliação cuidadosa de sua natureza, entendimento dos diferentes tipos e padrões de dor e conhecimento do melhor tratamento. A boa avaliação inicial da dor irá atuar como uma linha de base para o julgamento de intervenções subsequentes. A dor é uma complicação recorrente durante a aplicação da BATD e garantir que as pacientes não sintam dor é uma preocupação cada vez mais presente (Yavas et al. 2017). Técnicas específicas de manejo da dor podem ser uma alternativa eficaz para essas pacientes (Yavas et al. 2017). A aplicação apropriada de técnicas de intervenção proporciona melhor controle da dor, permite a redução de analgésicos e, conseqüentemente, melhora a qualidade de vida e, para os pacientes com câncer, a aplicação mais precoce de técnicas intervencionistas de controle da dor pode ser recomendada mesmo antes de considerar o uso de opióides fortes (Anastasi et al. 2018).

Em países em desenvolvimento, onde se concentra grande número de pacientes, muito frequentemente em estágios evolutivos da doença, quando a cura é improvável, onde os recursos financeiros são escassos e a disponibilidade de analgésicos potentes limitada, o controle da dor para pacientes com CC em tratamento com BQT é inadequado (Anastasi et al. 2018).

No Brasil, nas décadas de 80 e 90, a preocupação com a dor no câncer ganhou maior destaque. Alguns dos estudos realizados visaram: **a)** divulgar o conhecimento acerca da fisiopatologia e tratamento da dor; **b)** avaliar a eficácia de terapias analgésicas específicas, como o uso de opiáceos potentes por via oral ou endovenosa; **c)** discutir o papel da RT para o alívio da dor; **d)** discorrer sobre o uso de técnicas ablativas ou bloqueios nervosos das vias sensitivas; **e)** analisar a ação da hipofisectomia química e das técnicas de administração de analgésicos no SNC no controle da dor (Anastasi et al. 2018).

Não há, na literatura médica, recomendação formal para que o procedimento de BATD seja realizado sob sedação. A recomendação da *American Brachytherapy Society* (ABS) lista,

como vantagem da BATD, a menor necessidade de dilatação cervical e do uso de sedação profunda ou anestesia geral (Anastasiet al. 2018).

A ABS também recomenda que a sedação consciente deve ser usada para BATD sempre que possível, por indivíduos devidamente treinados, mas não discorre sobre um protocolo clínico específico de sedação consciente. Em pacientes de alto risco, monitorização intensiva é necessária, e pessoal médico adequado, além de equipamento de monitoramento deve estar disponível. Outras opções anestésicas incluem bloqueio para-cervicais, anestesia peridural ou raquidiana, ou anestesia geral (Anastasi et al. 2018).

Vale ressaltar também a recomendação da Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA 2015), para implementação de BATD em cenários de recursos limitados também lista, como vantagem da BATD, a menor necessidade de dilatação cervical ou anestesia.

Não há evidências clínicas de alto nível que apontem para melhor método ou método que ofereça 100% de alívio da dor e desconforto durante o procedimento de BATD utilizando sonda intrauterina e colpostados intra-vaginais (Anastasi et al. 2018).

Não existe até o momento um protocolo para analgesia consciente dessas pacientes. É necessária uma abordagem sistematizada no tratamento e prevenção da dor e desconforto durante o procedimento de BATD, e que contemple a totalidade de pacientes que se queixam de dor ou desconforto em algum momento do procedimento (Lee et al. 2017).

Por ser subjetiva a dor deve ser mensurada de maneira eficaz, com a utilização de escalas apropriadas, sejam numéricas ou de face (Lee et al. 2017). Deve ser realizada sem julgamento do profissional já que o limiar de dor difere entre as pessoas (Lee et al. 2017). Uma das formas mais utilizadas para a avaliação da dor é a Escala Visual Analógica (EVA). Esta escala é um importante instrumento que auxilia na interpretação da dor além de possibilitar a visualização da evolução do paciente durante o tratamento proposto de maneira mais fidedigna (Lee et al. 2017). Também é útil para podermos analisar se o tratamento está sendo efetivos, quais procedimentos demonstram melhores resultados, assim como se há alguma deficiência no tratamento, de acordo com o grau de melhora ou piora da dor (Schestatsky et al. 2011).

A EVA pode ser utilizada no início e no final de cada atendimento, registrando o resultado sempre na evolução (Schestatsky et al. 2011). Para utilizar a EVA o profissional de saúde deve questionar o paciente quanto ao seu grau de dor sendo que 0 significa ausência total de dor e 10 o nível de dor máxima suportável pela paciente (AIEA 2015). A Figura 7 mostra a EVA e como é realizada a divisão nos estágios de dor apresentada pela paciente.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Avaliar a eficácia na diminuição da dor através da utilização de protocolo de analgesia consciente proposto para as pacientes diagnosticadas com CC e submetidas à BATD.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- A- Quantificar a dor da paciente submetida à BATD através de escala EVA de dor.
- B- Analisar a diminuição da expressão da dor durante as frações de BQT através da utilização do protocolo de analgesia proposto.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo prospectivoanalítico descritivo, unicêntrico, que foi desenvolvido no departamento de Radioterapia do A.C.Camargo Cancer Center com duração de 38 meses.

Os dados foram coletados no período de junho de 2018 à dezembro de 2019 e as informações clínicas foram obtidas a partir dos documentos eletrônicos contidos no prontuário informatizado do hospital (Sistema MV para gestão hospitalar).

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Para esse estudo foram selecionadas trinta e cinco pacientes que apresentaram diagnóstico de CC, com indicação de BATD e que não foram submetidas à cirurgia de retirada do órgão (Histerectomia). Todas as pacientes foram submetidas ao questionário EVA logo após histerometria para avaliação da dor segundo escala e determinação do melhor protocolo analgésico a ser adotado para a primeira sessão de BATD. Após cada procedimento de BATD (cada paciente fez 4 sessões), a paciente foi submetida novamente ao questionário EVA para avaliar se houve alteração na intensidade da dor indicada e após analgesia administrada.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa-CEP do A.C.Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente, para aprovação (Anexo 1). Todas as pacientes foram esclarecidas quanto aos objetivos e métodos utilizados na pesquisa e foram incluídas somente após concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Apêndice 1.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes do sexo feminino com idade superior a 18 anos, com diagnóstico de CC, não histerectomizadas e com indicação de BATD associada ou não à RT e QT.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes submetidas à cirurgia para a retirada do útero, ou sem diagnóstico de neoplasia cervical ou indicação de BATD, Má tolerância à realização do exame ginecológico, Dor de forte intensidade à realização de histerometria, realizada previamente, Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, Vaginas Reconstruídas. Outros fatores de exclusão foram: pacientes em tratamento paliativos ou abandono de tratamento. Em nosso estudo nenhuma paciente abandonou o tratamento, assim como não obtivemos recusa de nenhuma paciente.

3.6 ORGANIZAÇÃO E PLANEJAMENTO DO ENSAIO

A fase anterior à BATD compreendeu o período em que a mulher foi informada pelo profissional médico de que iria se submeter ao tratamento até a chegada ao serviço de saúde para a primeira sessão. Todas as mulheres deste estudo tomaram conhecimento e iniciaram os procedimentos referentes à BATD logo após terem finalizado a RT e/ou QT. O recrutamento em uma ocasião onde se sentiam extremamente frágeis e sensíveis, ainda vivenciando os efeitos colaterais desses tratamentos e suas repercussões em seu ser como um todo.

3.7 METODOLOGIA

As pacientes com neoplasia cervical que foram submetidas ao procedimento de BATD no Serviço de Radioterapia do A.C. Camargo Cancer Center no período entre junho de 2018 à dezembro de 2019 e que obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão foram elencadas para o estudo. Foi aplicado o questionário EVA pela pesquisadora do estudo, onde foi indagado à paciente que classificasse o grau de sua dor de 0 a 10. Todas as pacientes assinaram o TCLE que foi devidamente explicado para que todas soubessem como o estudo seria realizado a cada sessão de BQT.

Histerometria:

A histerometria é um método baseado no fato de que a distensão mecânica do músculo liso induz a contração. Um exame onde se avalia a medida da profundidade da cavidade uterina, assim como a direção do útero. A distensão durante a histerometria é reforçada sinusoidalmente dentro da faixa de frequência 0,1 - 4,0 Hz por oscilação de aproximadamente 0,5 ml de fluido (Vosc) dentro e fora de um balão de borracha de parede fina contendo 1,5 - 2,5 ml de fluido

introduzido na cavidade uterina após dilatação suave do colo do útero com cerca de 6 mm de diâmetro. A estimulação mecânica abole a atividade espontânea e a resposta contrátil à distensão pode ser visualizada e documentada. O procedimento pode ser gravado e, geralmente as gravações reais começaram após um período de adaptação de dez minutos.

Os materiais necessários para a realização do exame são: Histerômetro, Pinça de Pozzi, Pinça Cheron (para antisepsia), espéculo (pode ser descartável), tesoura, gaze, luva de procedimento, luva estéril, foco de luz.

A mulher deve ser esclarecida sob o procedimento que estará sendo submetida, respondendo suas perguntas e esclarecendo suas dúvidas, ajudando a mulher a ficar mais tranquila e relaxada, facilitando o procedimento. A manipulação do colo e passagem do dispositivo pelo orifício interno pode ser desconfortável para algumas mulheres.

Realizar exame pélvico bimanual - O exame bimanual determina o tamanho, posição, consistência e mobilidade do útero e identifica pontos dolorosos que possam indicar a existência de uma infecção. Um útero retrovertido, ou seja, voltado para trás, exige a retificação com tração da pinça Pozzi durante o procedimento. Até esse momento pode ser utilizada uma luva de procedimento.

Introduzir o espéculo – após exposição do colo uterino com espéculo identificar sinais de infecção do trato genital, como secreção purulenta, sangramento fácil do colo ou lesões. A ectopia do colo não é contraindicação para a medição. A partir de então, realizar procedimentos de prevenção de infecções como utilização de luvas estéreis, usar instrumentos esterilizados e realizar a limpeza do colo do útero com um antisséptico à base de água com iodofórmio ou cloridrato de clorexidina. Isto minimiza as chances de infecção uterina posterior ao procedimento.

Realizar pinçamento do lábio anterior do colo com pinça de Pozzi, delicadamente.

Fazer a histerometria de forma lenta e delicada para determinar a profundidade e a angulação uterina. Com isso, reduz-se o risco de perfuração do útero, que pode ocorrer se o histerômetro for inserido de forma abrupta, muito profundamente ou em ângulo incorreto.

Adotar uma técnica cuidadosa, lenta e de manipulação suave durante todas as fases da histerometria. Isto reduz o desconforto da mulher e minimiza as chances de perfuração uterina, laceração do colo do útero e outras com posição horizontal, com os ramos horizontais no mesmo sentido do diâmetro lateral do útero.

No momento da Histerometria a mulher visualiza a escala EVA de dor e faz a indicação da dor que está sentindo nesse momento. Com base nessa indicação é definido o protocolo de analgesia que será aplicado a essa paciente no primeiro dia de seu procedimento de BATD.

Durante a realização destes exames o profissional da equipe multidisciplinar avaliou a dor apresentada pela paciente de acordo com a EVA sendo que, se o escore atingido pela paciente estivesse entre 1 e 7, a paciente era enquadrada no protocolo de analgesia e se o escore fosse entre 8 e 10 era indicado o protocolo de anestesia.

A informação sobre o escore de dor esteve descrito no documento de prontuário, para que na primeira sessão a paciente recebesse a assistência adequada de acordo com a entrevista e estadiamento da dor. Essas informações estão contidas na Figura 7.

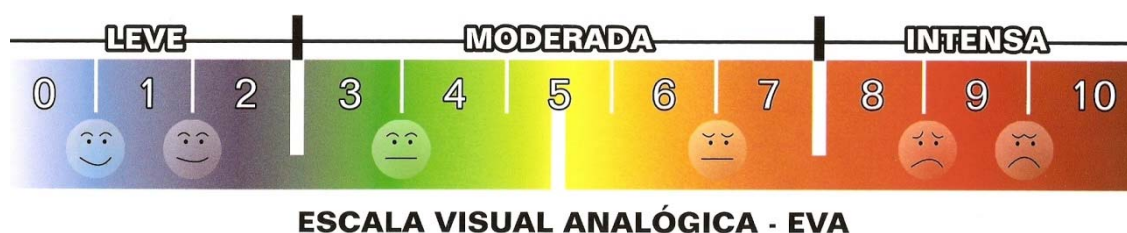


Figura 7 - Escala Visual Analógica

Indicação de analgesia

Quando a paciente apresentava escore de dor inferior a 8, de acordo com a EVA, ou não apresentou dor, era aplicado o protocolo de analgesia de acordo com a Tabela 2:

Tabela 2 - Sugestão de analgesia pelo Escore de dor apresentado na histerometria, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.

Score de dor	Analgesia proposta
0	Observação
1 – 2	Butilbrometo de escopolamina + metamizol de sódio EV diluído em 100 ml SF 0.9%
3 – 7	Butilbrometo de escopolamina EV diluído em 100ml SF 0.9% + Sulfato de morfina penta-hidratado 2mg diluído em 10 ml de SF 0.9% em bólus
8 – 10	Anestesia

EV = Endovenoso; SF = Solução Fisiológica

O butilbrometo de escopolamina e o metamizol de sódio são analgésicos não opióides e têm um efeito teto, ou seja, o aumento de dose acima do determinado nível não produz um maior efeito analgésico. Existem duas categorias destas drogas: drogas anti-inflamatórias não hormonais (AINH) e analgésicos simples (Anastasi et al. 2018).

O grupo AINH possuem efeito analgésico, anti-inflamatório e antipirético, através da inibição de enzima ciclo-oxigenase (Cox), envolvida na síntese de prostaglandinas. Seu sítio de ação é inteiramente no tecido lesado, não tem ação central, sendo bastante efetivo contra dor produzida por lesão lenta e prolongada ao tecido. É usado nas seguintes situações: **a)** dor devido a metástases ósseas; **b)** quando a dor tem etiologia inflamatória; **c)** dor músculo esquelética, artrite reumatóide; **d)** dor por lesão em partes moles ou fraturas (Anastasi et al. 2018).

O butilbrometo de escopolamina exerce um efeito espasmolítico na musculatura lisa do trato gastrointestinal, das vias biliares e geniturinárias e pode ser considerado um AINH. Como um derivado de amônia quartenária, com uma baixa lipossolubilidade, o butilbrometo de escopolamina praticamente não atravessa a barreira hematoencefálica, estando assim, isento de efeitos colaterais sobre o SNC. A ação anticolinérgica periférica resulta de uma ação bloqueadora ganglionar na parede visceral e de sua atividade antimuscarínica.

O metamizol de sódio apresenta importantes propriedades analgésicas, antipiréticas, espasmolíticas e antiflogísticas. Admite-se que o efeito analgésico do metamizol de sódio ocorra principalmente por supressão do mecanismo de percepção da dor no SNC, e ainda por uma inibição da síntese de prostaglandinas, impedindo o aparecimento da hiperalgesia (Anastasi et al. 2018).

O Sulfato de morfina penta-hidratado é um analgésico opióide derivado natural da papoula, usado para o alívio da dor intensa, indicado também no alívio da dor pélvica. Também é eficaz no controle da dor pós-operatória e na suplementação da anestesia geral, regional ou local. Pode também aliviar a ansiedade causada por procedimentos como a BQT. Em mulheres com CC é de extrema importância a monitorização da dor para estabelecer qual o melhor tratamento a ser adotado, melhorando o impacto deste sintoma na vida social, familiar, emocional dessas mulheres. A reavaliação continuada vai permitir modificações no regime do tratamento, de acordo com seus efeitos colaterais ou mudanças clínicas (Anastasi et al. 2018).

Para o nosso estudo, antes de iniciar as sessões de BQT as pacientes passaram por histerometria, que é a medida do comprimento interno da cavidade uterina e, para a realização deste procedimento, a paciente deveria estar em posição ginecológica e, no consultório, o médico realizou a introdução dos aplicadores pela vagina até o colo uterino, simulando como seria a colocação de todos os aplicadores durante as sessões de BQT. Nesse momento a paciente informou a dor sentida (com base na EVA), e a intensidade dessa dor e, a partir desta informação foi adotado o melhor protocolo de analgesia para a primeira sessão de BQT. Esse procedimento foi realizado sem anestesia ou analgesia.

Após cada sessão de BATD foi aplicado a EVA pelo profissional de saúde, sendo o escore de dor atualizado para realização das aplicações subsequentes, ou seja, a analgesia recebida seria baseada no procedimento anterior.

As pacientes que apresentaram dor acima do escore 8 durante a histerometria ou em qualquer sessão de BQT, tiveram a mudança no protocolo e passaram a ter indicação de anestesia e, portanto, deixaram de pertencerem ao grupo estudado.

3.8 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram avaliadas as seguintes variáveis

Dor através da EVA

- 1- Na histerometria a paciente identificou o número de sua dor em escala EVA, que vai de 0 a 10, para que seja definido o melhor protocolo de analgesia a ser aplicado na primeira sessão de BATD.
- 2- No primeiro dia de BATD, após a realização do procedimento, a paciente novamente foi questionada pelo profissional para identificar através da EVA o número de sua dor para que seja definido o protocolo de analgesia para a sessão seguinte de tratamento, assim como saber se a analgesia realizada foi eficaz.
- 3- Outras variáveis aplicadas:
 - a. A existência ou não de atividade sexual (AS).
 - b. A existência ou não de gestação com parto normal.
 - c. Presença ou não de hipertensão arterial sistêmica (HAS).
 - d. Presença ou não de diabetes melittus (DM).
 - e. O peso e a altura para o cálculo do IMC.
 - f. A necessidade ou não de realização de QT associada ao tratamento.
 - g. A realização ou não de teleterapia associada ao tratamento, assim como o número de sessões e a dose total.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para o cálculo do tamanho da amostra, levou-se em consideração o número de pacientes atendidas anualmente, obtendo assim uma média de atendimentos desde o ano de 2010 até 2017. Durante o período entre janeiro de 2010 a dezembro de 2017, foram atendidas no A.C.Camargo Cancer Center um total de 285 pacientes, com idades variando entre 21 anos e 88 anos e, portanto o tamanho da amostra proposta para este estudo foi de 35 pacientes.

Para resumir as variáveis quantitativas, foram consideradas as medidas: resumo de posição e dispersão, como média, mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo e as frequências absoluta e relativa (%) foram utilizadas para apresentar as variáveis qualitativas.

A comparação da avaliação de dor (leve e moderada) entre os tempos de avaliação foi realizada pelo teste de McNemar que permite avaliar grupos dependentes. Quando comparados os escores de dor como valores numéricos, o teste de Wilcoxon foi utilizado.

Com o objetivo de avaliar a associação entre as variáveis qualitativas foi aplicado o teste exato de Fisher ou qui-quadrado. Para as amostras independentes foi aplicado o teste t. Por fim, para avaliar possíveis fatores (grupo: com a presença de algum fator/sem a presença de algum fator) que influenciam no desfecho (melhora ou não) um modelo de regressão logística, e foram calculados os valores de *odds ratio* (OR) que foi ajustado aos dados, sendo sua influência medida pela razão de chances e respectivo intervalo com 95% (IC 95%) de confiança. Além disso, possíveis fatores de riscos foram avaliados por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox, sendo sua influência medida pela razão dos riscos.

O nível de significância adotado foi de 5%. Assim, resultados cujos valores p são menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. O software IBM SPSS versão 25 for Windows foi utilizado na análise dos dados.

Como erro α ou erro do tipo I (que é a probabilidade de detectar um resultado falso-positivo) foi considerado $\alpha = 0,05$. Como erro β ou erro do tipo II (que é a probabilidade de não detectar uma diferença quando ela realmente existe), foi usado $1-\beta$ e estipulado como 0,90.

3.10 RISCOS E BENEFÍCIOS DO ESTUDO

O presente estudo apresentou como possíveis riscos:

- ✓ Vazamento de informações de confiabilidade dos pacientes participantes da pesquisa;
- ✓ A não quantificação do total mínimo de participantes necessários para o estudo;

- ✓ A limitada generalização da população em estudo;
- ✓ A subjetividade com que se trata a dor em mulheres com CC;
- ✓ A limitada generalização da casuística estudada.

Os possíveis benefícios do presente estudo podem ser apresentados como:

- ✓ Redução da dor, através da implementação de protocolo de analgesia para pacientes a serem submetidas à BATD;
- ✓ Melhora na geometria na realização da BATD e com consequente melhor controle da doença;
- ✓ Melhor aceitação da BATD;
- ✓ Avaliação da dor em cada sessão de BATD ao qual a paciente foi submetida e, podendo proporcionar diminuição dessa dor relatada a cada sessão;
- ✓ Diminuição da dor durante as sessões de BATD com melhora na dor das pacientes.

3.11 AVALIAÇÃO DOS EFEITOS

Para que fosse avaliada a eficácia da analgesia em pacientes submetidas às BATD, a cada fração do procedimento foi aplicado a EVA antes e depois do procedimento.

4 RESULTADOS

Este estudo prospectivo incluiu trinta e cinco mulheres com CC e as características das pacientes participantes do estudo são apresentadas na Tabela 3. A maioria das mulheres foi atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), $n = 20$ (57,1%), tinha ≤ 40 anos, $n = 20$ (57,1%), mantinha AS, $n = 31$ (88,6%) e com pelo menos uma gestação, $n = 31$ (88,6%). Somente 17,1% apresentou HAS ($n = 6$), e ainda, 5,7% do total de mulheres apresentou DM ($n = 2$). A mediana do IMC foi de 24,9 kg/m², sendo que a maioria estava dentro da classificação eutrófica, $n = 20$ (57,1%).

Tabela 3 - Características das pacientes submetidas a braquiterapia, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.

Característica	n = 35	n (%)
<i>Fonte Financiadora</i>	SUS	20 (57,1)
	Convênio	14 (40,0)
	Particular	1 (2,9)
<i>Idade (anos)</i>	≤ 40 anos	20 (57,1)
	> 40 anos	15 (42,9)
	Média (DP)	44,0 (15,0)
	Mediana (mín-máx)	39 (21-74)
AS	Sem atividade sexual	4 (11,4)
	Com atividade sexual	31 (88,6)
<i>Gestação</i>	Sem gestação	4 (11,4)
	Com gestação	31 (88,6)
HAS	Ausente	29 (82,9)
	Presente	6 (17,1)
DM	Ausente	33 (94,3)
	Presente	2 (5,7)
<i>IMC classificação</i>	Eutrófico	20 (57,1)
	Sobrepeso	15 (42,9)
<i>IMC (kg/m²)</i>	Média (DP)	25,0 (3,8)
	Mediana (mín-máx)	24,9 (18-36)

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; IMC: índice de massa corporal; AS: Atividade Sexual; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus

4.1 PERFIL DAS PACIENTES

Idade:

A faixa etária para este estudo foi de 21 a 74 anos, com predominância de mulheres com idade ≤ 40 anos, $n = 20$ (57,2%), seguidas de mulheres > 40 anos (42,8%), como expresso na Figura 8.

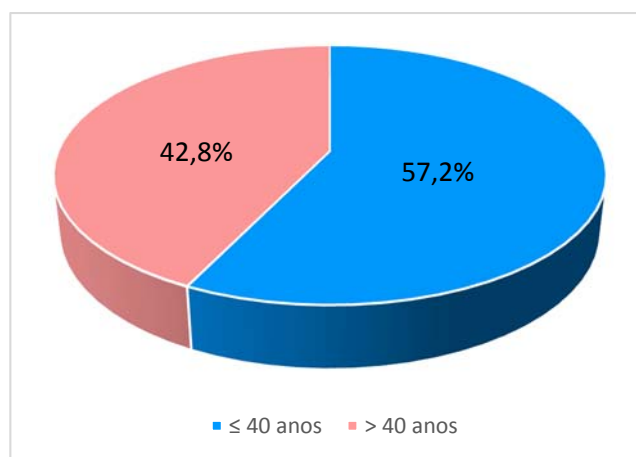


Figura 8 - Perfil de idade das mulheres avaliadas, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.

Fonte Financiadora:

As pacientes que foram selecionadas para este estudo foram em grande número pacientes do SUS, representando $n = 20$ (57,1%), seguido de pacientes que foram atendidas pela Saúde Suplementar, $n = 14$ (40%) e apenas 1 paciente particular (2,9%), como podemos observar na Figura 9.

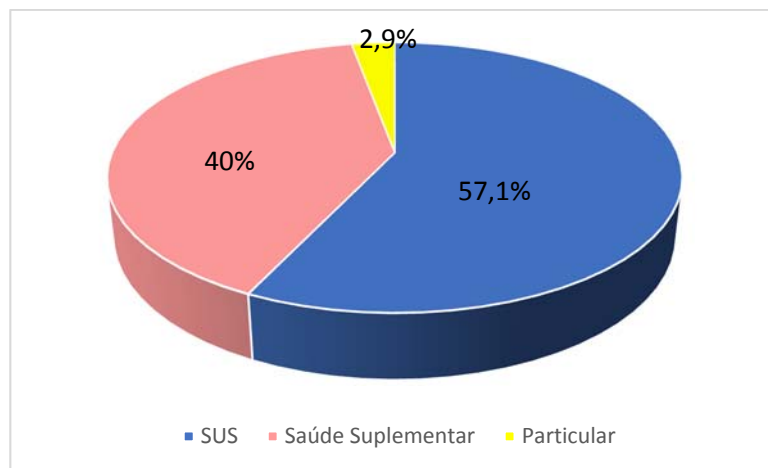


Figura 9 - Fonte financiadora das mulheres avaliadas, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.

Atividade Sexual (AS):

As mulheres com AS representaram $n = 31$ (88,6%) e, mulheres sem AS, representaram $n = 4$ (11,4%), como expresso na Figura 10.

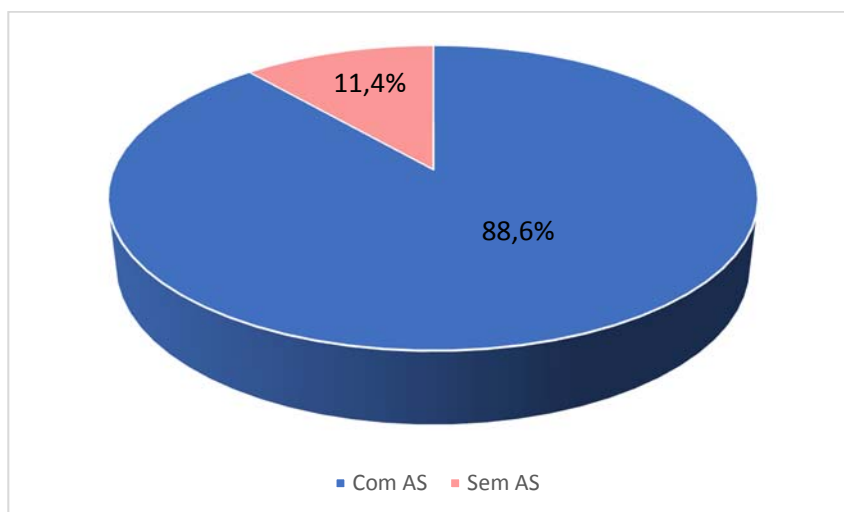


Figura 10 - Atividade sexual das mulheres avaliadas, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.

Gestação:

Mulheres com gestação apresentaram predominância no estudo, $n = 31$ (88,6%), e mulheres sem gestação, com $n = 4$ (11,4%). Essas informações estão representadas na Figura 11.

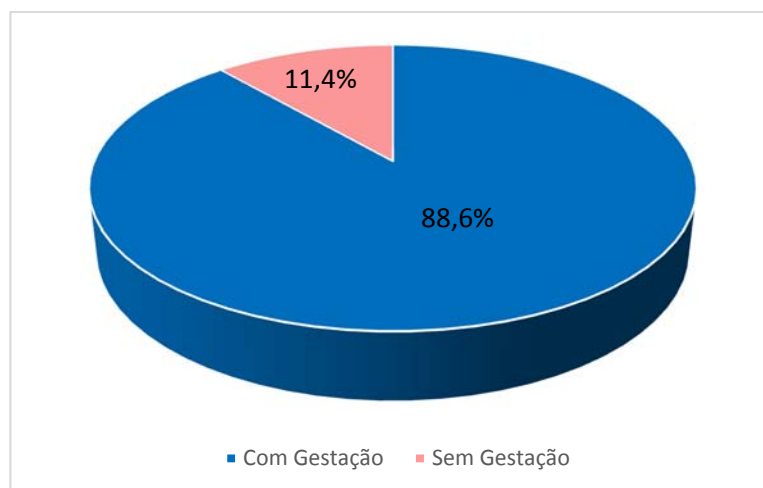


Figura 11 - Gestação das mulheres avaliadas, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.

Hipertensão:

Pacientes sem HAS representaram $n = 29$ (82,9%) e pacientes com HAS, $n = 6$ (17,1%), como representado na Figura 12.

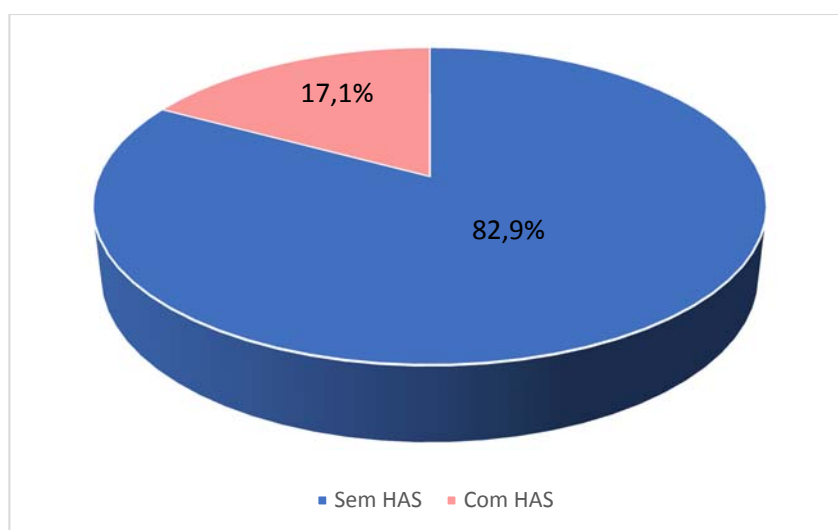


Figura 12 - Presença de HAS nas mulheres avaliadas, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.

Diabetes:

Mulheres sem DM representaram 94,3% (n = 33) e n = 2 (5,7%) com DM, como demonstrado na Figura 13.

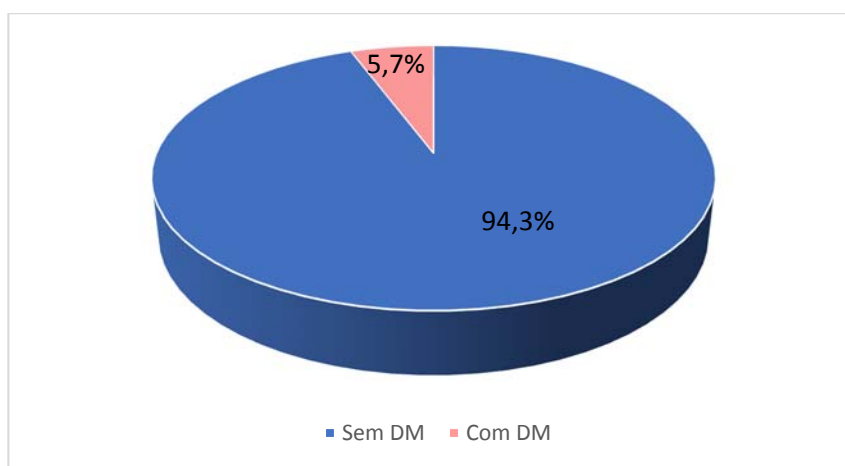


Figura 13 - Presença de DM nas mulheres avaliadas, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.

IMC:

Com relação ao IMC as pacientes foram avaliadas e classificadas segundo a OMS e, os resultados foram: pacientes eutróficas, n = 20 (57,1%), e pacientes acima do peso, n = 15 (42,9%), como demonstrado na Figura 14, não consideramos a classificação de obesidade grau I, II ou III.

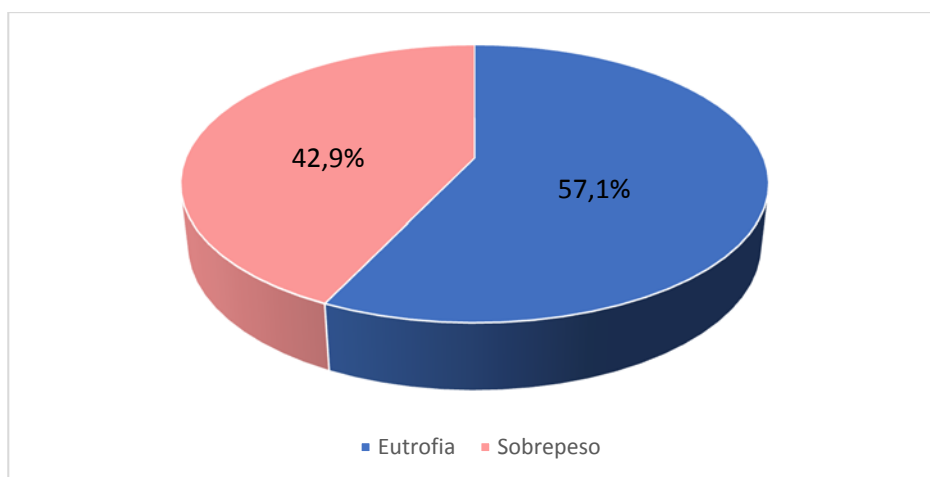


Figura 14 - Perfil de IMC das mulheres avaliadas, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.

Quimioterapia e Teleterapia:

Todas as pacientes analisadas realizaram tratamento de quimioterapia e teleterapia associado ao tratamento de BQT.

4.2 ESCALA DE DOR

Durante as semanas de tratamento houve migração de mulheres que estavam na escala de dor moderada para a escala leve. Esse aumento foi observado no número e porcentagem de mulheres e representou significância estatística.

Observamos que na primeira e segunda semana de tratamento o número de mulheres que se manteve na escala de dor leve foi, $n = 6$ (17,1%) e mulheres em escala moderada, $n = 29$ (82,9%). Na terceira semana, o número de mulheres na escala leve foi, $n = 7$ (20%) e na escala moderada, $n = 28$ (80%). Na quarta semana o número de mulheres em escala leve foi, $n = 8$ (22,9%) e na escala moderada $n = 27$ (77,1%). Houve aumento de 5,8% no número de mulheres que terminaram a quarta semana em escala de dor leve se compararmos com a primeira semana de tratamento, e essa diferença foi grande o suficiente para expressar significância estatística em todas as semanas de tratamento ($p = 0,04$), como mostrado na Figura 15.

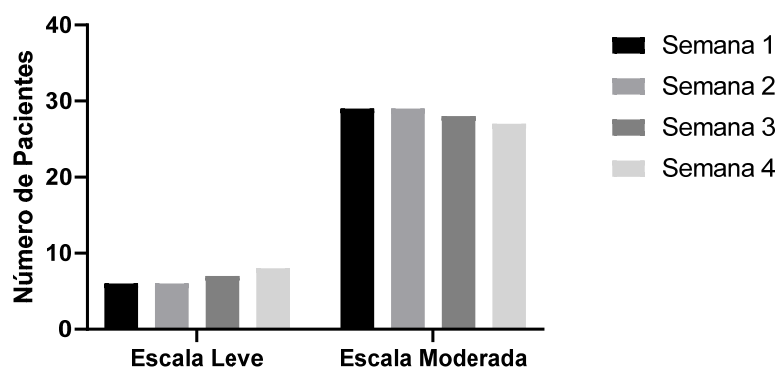


Figura 15 – Escala de dor

Para analisar as correlações existentes entre a escala de dor e as variáveis sociais básicas, levamos em consideração o número de mulheres para cada evento proposto, assim como a porcentagem representada e, a comparação entre os dados (escala de dor e variáveis) nos permitiu analisar a significância existente em cada evento. Para que existisse significância

estatística entre escala de dor e variáveis, os valores encontrados deveriam ser inferiores a 0,05, como já citado no item 3.9. Análise Estatística.

Na Tabela 4, analisamos as comparações entre os tempos de avaliação da dor nas pacientes. Cada semana de tratamento foi comparada com as outras semanas (a segunda semana de tratamento foi comparada com a primeira semana e assim por diante), com o objetivo de analisar a existência de mudanças entre as intensidades de dor após a introdução do protocolo de analgesia proposto. As evidências amostrais permitiram concluir que não existiram mudanças entre as intensidades de dor entre a primeira e segunda semana de tratamento, assim como entre a primeira e a terceira semana. Por outro lado, observou-se mudança na condição de dor entre a primeira e quarta semana de tratamento ($p < 0,001$).

As comparações da variação da condição de dor entre a segunda semana de tratamento e a terceira e quarta semanas não foram estatisticamente significativas. Também, não foi observada mudança entre a terceira e quarta semana ($p = 0,500$), onde as evidências amostrais não foram suficientes para rejeitar a hipótese nula de que não existe mudança entre as semanas.

Observamos que o número de mulheres que estava na escala de dor leve na primeira semana de tratamento e se manteve na mesma escala de dor na segunda semana foi $n = 5$ (14,3%). O número de mulheres que iniciou na escala de dor leve na primeira semana e que migrou para a escala moderada na segunda semana de tratamento foi $n = 1$ (2,9%). O número de mulheres que iniciou o tratamento na primeira semana na escala moderada de dor e que migrou para a escala leve na segunda semana foi $n = 2$ (5,7%) e o número de mulheres que iniciou a primeira semana de tratamento na escala moderada e se manteve na mesma escala na segunda semana de tratamento foi $n = 27$ (77,1%). Esse resultado não foi estatisticamente significativo ($p > 0,05$).

Quando comparamos a primeira semana de tratamento com a terceira semana encontramos que o número de mulheres que estava na escala de dor leve na primeira semana de tratamento e se manteve na mesma escala na terceira semana foi $n = 5$ (14,3%) e o número de mulheres que iniciou na primeira semana na escala leve e migrou para a escala moderada na terceira semana de tratamento foi $n = 1$ (2,9%). O número de mulheres que iniciou na primeira semana em escala moderada e migrou para a escala leve na terceira semana foi $n = 1$ (2,9%) e o número de mulheres que estava na escala moderada na primeira semana de tratamento e se manteve na mesma escala para a terceira semana foi $n = 28$ (80%). Esse resultado não foi estatisticamente significativo ($p > 0,05$).

Quando comparamos a primeira semana de tratamento com a quarta semana observamos que o número de mulheres que iniciou a primeira semana na escala de dor leve e

se manteve nesta mesma escala para a quarta semana foi $n = 6$ (17,1%) e o número de mulheres que iniciou em escala leve e migrou para a escala moderada na quarta semana de tratamento foi nulo. O número de mulheres que iniciou na primeira semana em escala moderada e migrou para a escala leve na quarta semana foi $n = 2$ (5,7%) e o número de mulheres que iniciou em escala moderada na primeira semana e se manteve nesta mesma escala na quarta semana de tratamento foi $n = 27$ (77,1%). Esse resultado foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$).

Quando analisamos o número de mulheres que iniciou a segunda semana de tratamento em escala leve de dor e se manteve nesta mesma escala na terceira semana de tratamento, observamos $n = 6$ (17,1%) e o número de mulheres que iniciou a segunda semana em escala leve e migrou para a escala moderada foi $n = 1$ (2,9%). O número de mulheres que iniciou a segunda semana em escala moderada e migrou para a escala leve de dor na terceira semana foi nulo e, o número de mulheres que iniciou a segunda semana em escala moderada e se manteve na mesma escala na terceira semana de tratamento foi $n = 28$ (80%). Esse resultado não foi estatisticamente significativo ($p > 0,05$).

Quando comparamos o número de mulheres que iniciou a segunda semana de tratamento na escala leve de dor e se mantiveram na mesma escala na quarta semana de tratamento, observamos $n = 7$ (20%) e o número de mulheres que iniciou a segunda semana em escala leve e migrou para a escala moderada foi nulo. O número de mulheres que iniciou a segunda semana em escala moderada e migrou para a escala leve na quarta semana de tratamento foi $n = 1$ (2,9%) e o número de mulheres que iniciou a segunda semana em escala moderada e se manteve na mesma escala de dor na quarta semana de tratamento foi $n = 27$ (77,1%). Esse resultado não foi estatisticamente significativo ($p > 0,05$).

Quando comparamos o número de mulheres que iniciou a terceira semana de tratamento em escala de dor leve e se manteve na mesma escala na quarta semana de tratamento observamos $n = 6$ (17,1%) e o número de mulheres que iniciou a terceira semana em escala leve e migrou para a escala moderada na quarta semana foi nulo. O número de mulheres que iniciou a terceira semana em escala moderada e migrou para a escala leve na quarta semana foi $n = 2$ (5,7%) e o número de mulheres que iniciou a terceira semana em escala moderada e se manteve na mesma escala de dor na quarta semana de tratamento foi $n = 27$ (77,1%). Esse resultado não foi estatisticamente significativo ($p = 0,500$).

Tabela 4 - Avaliação da mudança da dor por semanas nas pacientes submetidas a braquiterapia, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.

Avaliação da dor	n (%)	n (%)	Valor de p ¹
<i>Semana 1</i>			
	<i>Leve</i>	<i>Moderada</i>	
Semana 2			0,725
Leve	5 (14,3)	2 (5,7)	
Moderada	1 (2,9)	27 (77,1)	
Semana 3			0,897
Leve	5 (14,3)	1 (2,9)	
Moderada	1 (2,9)	28 (80,0)	
Semana 4			<0,001
Leve	6 (17,1)	2 (5,7)	
Moderada	0	27 (77,1)	
<i>Semana 2</i>			
	<i>Leve</i>	<i>Moderada</i>	
Semana 3			0,794
Leve	6 (17,1)	0	
Moderada	1 (2,9)	28 (80,0)	
Semana 4			0,982
Leve	7 (20,0)	1 (2,9)	
Moderada	0	27 (77,1)	
<i>Semana 3</i>			
	<i>Leve</i>	<i>Moderada</i>	
Semana 4			0,500
Leve	6 (17,1)	2 (5,7)	
Moderada	0	27 (77,1)	

¹ Teste de McNemar.

Quando comparamos o escore da escala de dor entre a histerometria e a primeira semana de tratamento, encontramos diferença estatisticamente significativa ($p = 0,001$). O mesmo evento pôde ser observado quando comparamos a histerometria com a segunda semana de tratamento ($p < 0,001$). Quando comparamos o escore da escala de dor entre a histerometria e a terceira semana de tratamento, a diferença encontrada foi estatisticamente significante (p

$<0,001$). O mesmo evento foi encontrado quando comparamos a histerometria com a quarta semana de tratamento ($p < 0,001$).

Quando comparamos o escore da escala de dor entre a primeira e a segunda semana, encontramos diferença estatisticamente significativa ($p = 0,041$). O mesmo evento pôde ser percebido quando comparamos o escore da escala de dor entre a primeira e a terceira semana de tratamento ($p = 0,052$). Quando comparamos o escore da escala de dor entre a primeira e a quarta semana de tratamento, observamos que houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,037$). Quando comparamos a segunda e a terceira semana de tratamento, observamos que o escore da escala de dor não apresentou alteração significativamente estatística ($p = 0,478$). Na comparação entre a segunda e a quarta semana de tratamento, a diferença também não foi estatisticamente significativa ($p = 0,623$). Na comparação entre a terceira e a quarta semana de tratamento, a diferença também não se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0,714$). Esses resultados estão expressos na Tabela 5.

Tabela 5 - Avaliação da mudança da escala de dor por semanas de tratamento nas pacientes submetidas a braquiterapia, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.

Avaliação da dor	Média (DP)	Mediana (Q1-Q3)	Valor de p ¹
Histerometria	6 (1)	6 (5-7)	0,001
Semana 1	4 (2)	5 (4-6)	
Histerometria	6 (1)	6 (5-7)	<0,001
Semana 2	4 (2)	4 (4-5)	
Histerometria	6 (1)	6 (5-7)	<0,001
Semana 3	4 (2)	4 (3-5)	
Histerometria	6 (1)	6 (5-7)	<0,001
Semana 4	4 (2)	4 (3-5)	
Semana 1	4 (2)	5 (4-6)	0,041
Semana 2	4 (2)	4 (4-5)	
Semana 1	4 (2)	5 (4-6)	0,052
Semana 3	4 (2)	4 (3-5)	
Semana 1	4 (2)	5 (4-6)	0,037
Semana 4	4 (2)	4 (3-5)	
Semana 2	4 (2)	4 (4-5)	0,478
Semana 3	4 (2)	4 (3-5)	
Semana 2	4 (2)	4 (4-5)	0,623
Semana 4	4 (2)	4 (3-5)	
Semana 3	4 (2)	4 (3-5)	0,714
Semana 4	4 (2)	4 (3-5)	

DP: desvio padrão; Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil. 1 Teste de Wilcoxon.

O nível de dor final (na quarta semana de tratamento), foi considerado como variável resposta e as características das pacientes foram consideradas como variáveis independentes associadas com a condição de dor moderada. Mulheres que apresentaram como fonte financiadora a saúde suplementar ou particular apresentaram aproximadamente 33% mais

chance de desenvolverem dor moderada quando comparadas às mulheres do SUS, mas esse resultado não foi estatisticamente significativo ($p = 0,728$)

Pacientes > 40 anos, demonstraram 31% menor chance de apresentarem dor moderada quando comparadas às mulheres ≤ 40 anos, no entanto, este resultado não é estatisticamente significativo ($p = 0,643$).

Para a AS todas as mulheres do grupo sem AS estavam na escala de dor moderada durante as semanas de tratamento, assim como para a questão de gestação, onde todas as mulheres do grupo sem gestação apresentaram escala de dor moderada durante as semanas de tratamento, e por essa razão não foi possível realizar o cálculo.

Mulheres com HAS apresentam aproximadamente 79% menos chance de desenvolverem dor em escala moderada durante as semanas de tratamento quando comparadas às mulheres sem HAS, mas esse resultado não apresentou significância estatística ($p = 0,100$).

Com relação a DM todas as mulheres da subdivisão com DM apresentaram escala de dor moderada durante as semanas de tratamento, sendo assim não foi possível a realização do cálculo.

Quando avaliamos o IMC, verificamos que as mulheres com IMC na classificação sobrepeso /obesidade apresentam aproximadamente 31% menos chance de desenvolverem dor em escala moderada durante as semanas de tratamento quando comparadas às mulheres na classificação eutrófica, porém esse resultado não apresenta significância estatística ($p = 0,643$). Os resultados são apresentados na Tabela 6.

A distribuição dos scores de dor por semana de avaliação é apresentada na Figura 16.

Tabela 6 - Avaliação da dor final nas pacientes submetidas a braquiterapia, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.

Características		Dor		OR (IC95%)	Valor de p
		Leve n = 8	Moderada n = 27		
Fonte	SUS	5 (25,0)	15 (75,0)	1	0,728
Financiadora	Convênio/Particular	3 (20,0)	12 (80,0)	1,33 (0,26-6,74)	
Idade	≤40 anos	4 (20,0)	16 (80,0)	1	0,643
	>40 anos	4 (26,7)	11 (73,3)	0,69 (0,14-3,35)	
AS	Sem AS	0	4 (100)	NA	
	Com AS	8 (25,8)	23 (74,2)		
Gestação	Sem gestação	0	4 (100)	NA	
	Com gestação	8 (25,8)	23 (74,2)		
HAS	Ausente	5 (17,2)	24 (82,8)	1	0,100
	Presente	3 (50,0)	3 (50,0)	0,21 (0,03-1,35)	
DM	Ausente	8 (24,2)	25 (75,8)	NA	
	Presente	0	2 (100)		
IMC	Eutrófico	4 (20,0)	16 (80,0)	1	
	Sobrepeso/Obesidade	4 (26,7)	11 (73,3)	0,69 (0,14-3,35)	

NA: não avaliável; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Na Tabela 7 avaliamos a proporção das mulheres que apresentaram dor leve e moderada para sabermos se existiriam alterações significativas estatisticamente. Observamos que com relação à fonte financiadora, aproximadamente 75% das mulheres vindas do SUS poderiam apresentar dor moderada e, aproximadamente 80% das mulheres vindas pela saúde suplementar ou particular poderiam apresentar dor moderada. Esse resultado não foi estatisticamente significativo ($p = 0,968$). Com relação à idade das mulheres avaliadas, observamos que aproximadamente 80% das mulheres ≤ 40 anos poderiam apresentar dor em escala moderada e, aproximadamente 73,3% das mulheres > 40 anos poderiam apresentar essa mesma dor. Esses resultados não foram estatisticamente significativos ($p = 0,700$).

Quando avaliamos a AS, aproximadamente 100% das mulheres sem AS poderiam estar apresentando dor em escala moderada e, aproximadamente 74,2% das mulheres com AS poderiam apresentar essa mesma escala de dor e esses resultados também não foram estatisticamente significativos ($p = 0,553$). O mesmo evento foi observado quando avaliamos a questão da gestação para essas pacientes.

Em relação à HAS, as mulheres que demonstraram ausência de HAS, apresentaram aproximadamente 82,8% de chance de desenvolverem dor em escala moderada e, as mulheres com HAS demonstraram aproximadamente 50% de chance de desenvolverem dor em escala moderada. Esse resultado não foi estatisticamente significativo ($p = 0,117$).

As mulheres sem DM apresentaram aproximadamente 75,8% de chance de desenvolverem dor em escala moderada e, as pacientes com DM demonstraram aproximadamente 100% de chance de desenvolverem essa mesma dor, mas esse resultado também não apresentou relevância estatística ($p = 0,985$).

Mulheres com IMC na classificação eutrofia poderiam apresentar dor em escala moderada em aproximadamente 80% e, as mulheres em classificação de sobrepeso ou obesidade poderiam apresentar essa mesma intensidade de dor em aproximadamente 73,3%. Esses resultados também não foram estatisticamente significativos ($p = 0,700$).

Tabela 7 - Avaliação da dor final nas pacientes submetidas a braquiterapia, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.

Característica		Dor		Valor de p ¹
		Leve n = 8	Moderada n = 27	
<i>Fonte Financiadora</i>	SUS	5 (25,0)	15 (75,0)	0,968
	Convênio/Particular	3 (20,0)	12 (80,0)	
<i>Idade</i>	≤40 anos	4 (20,0)	16 (80,0)	0,700
	>40 anos	4 (26,7)	11 (73,3)	
<i>AS</i>	Sem AS	0	4 (100)	0,553
	Com AS	8 (25,8)	23 (74,2)	
<i>Gestação</i>	Sem gestação	0	4 (100)	0,553
	Com gestação	8 (25,8)	23 (74,2)	
<i>HAS</i>	Ausente	5 (17,2)	24 (82,8)	0,117
	Presente	3 (50,0)	3 (50,0)	
<i>DM</i>	Ausente	8 (24,2)	25 (75,8)	0,985
	Presente	0	2 (100)	
<i>IMC</i>	Eutrófico	4 (20,0)	16 (80,0)	0,700
	Sobrepeso/Obesidade	4 (26,7)	11 (73,3)	

Na Figura 16, observamos a distribuição dos escores de dor por semana de tratamento, onde observamos que na histerometria as mulheres relataram alta percepção de dor e todas estavam na escala moderada de dor, variando de 4 até 7. Na primeira semana, mulheres com percepção de dor leve, quase 0, assim como mulheres com alta percepção de dor, como o escore 7 na EVA, sendo que a média para essa semana foi o escore 5 na EVA. Na segunda semana de tratamento, o escore de dor ficou entre 2 a 7 na EVA, sendo que a média para esta semana ficou entre 4 e 5 segundo o escore de dor na EVA. Para a terceira e a quarta o escore de dor variou de 0 até 7, sendo que a média para cada uma das semanas foi o escore de dor 4 na EVA. O gráfico de boxplot permite observar o valor dos quartis assim como valores extremos ou *outliers*.

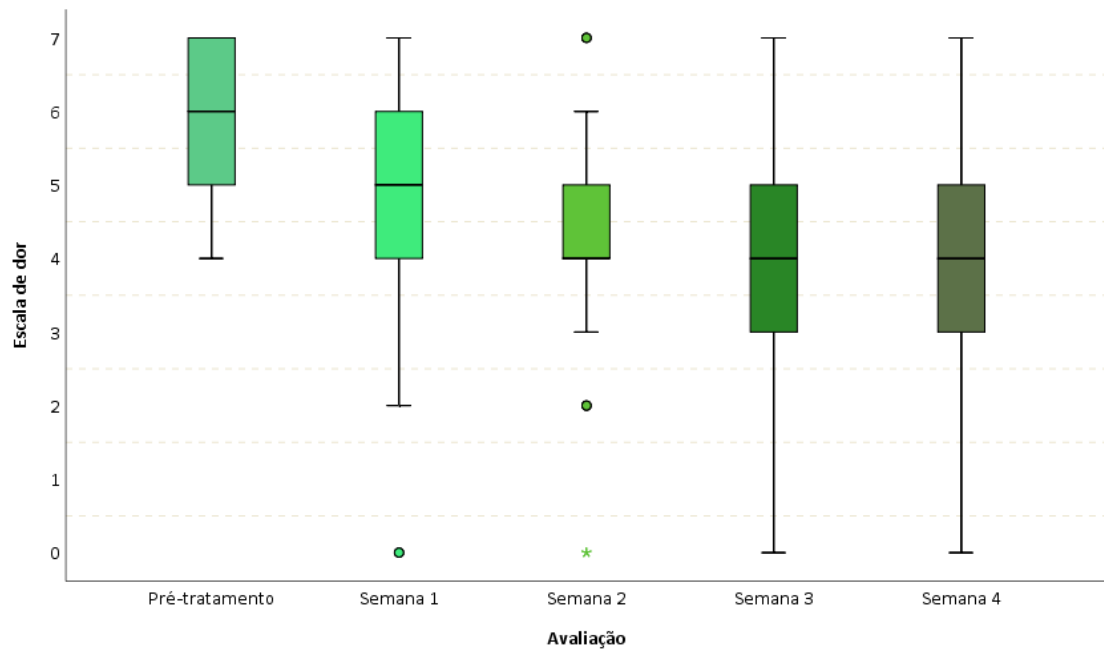


Figura 16 - Distribuição da escala de dor ao longo do tempo em pacientes submetidas à braquiterapia, A.C.Camargo Cancer Center, 2018-2019.

4 DISCUSSÃO

A BQT do CC é um procedimento doloroso que pode causar um desconforto significativo. As pacientes que se submetem ao procedimento, podem sentir dor por uma ou mais causas. A estimulação uterina do tandem central ativa as aferências autonômicas simpáticas nos níveis espinhais de T10 a L1, resultando em dor abdominal inferior. A distensão do colo do útero pelo aplicador ovóide ou anelar estimula as aferências autonômicas parassimpáticas nos níveis S2 a S4, resultando em dor lombar. O tamponamento vaginal com gaze, uma etapa necessária na BQT para deslocar a bexiga e o reto da região de alta dosagem, pode causar dores lombares semelhantes. A perfuração do tecido paracervical pelas agulhas intersticiais resulta na transmissão da sensação de dor através das vias sensoriais e simpáticas para os tratos espinotalâmicos laterais. O manejo ineficaz dessas fontes de dor pode levar a uma tolerância insatisfatória do procedimento, resultando em uma colocação subótima do aplicador, agulhas ou tamponamento vaginal e pode resultar em resultados de tratamento piores (Leong et al. 2017).

A BQT pode causar mudanças consideráveis e desafiadoras no bem-estar físico e emocional das mulheres e a dor é uma sensação importante que deve ser considerada, além de complicações outras, envolvendo alimentação, higiene, sono, descanso, eliminações fisiológicas, sexualidade e esterilidade, à rotina de trabalho e às relações sociais (Dahiya et al. 2016). A falta de percepção do significado dessas mudanças leva a perdas na adaptação ao tratamento e na melhoria das condições de saúde dessas pacientes (Hata et al. 2018; Banerjee et al. 2020). O alívio da dor é percebido como o estado de menor desconforto ou satisfação de uma necessidade específica (Warren et al. 2013). A tranquilidade é a ausência de desconfortos específicos, um estado de calma ou satisfação e a transcendência é a capacidade de superar desconfortos quando eles não podem ser evitados, levando o indivíduo a superar seus problemas ou sofrimentos (Kolcaba 2003; Song et al. 2015).

A BATD apresenta diversas vantagens em detrimento da BBTD (Nag 2000; Matsuo et al. 2019; Ariens et al. 2019) apesar de serem igualmente eficazes em relação às taxas de sobrevivência e minimização das complicações (Inoue 2003; NCCN 2019). Devido à garantia de proteção radiológica e de conforto para a paciente, o regime de BATD tem suplantado, gradativamente, o de BBTD (Novaes 2008). Segundo Nag (2000), os principais benefícios da BATD são:

- Eliminação da exposição à radiação pela equipe de saúde e cuidadores.
- Diminuição do desconforto causado pela internação prolongada.
- Possibilidade de tratamento de pacientes que não toleraram longos períodos de isolamento.
- Redução do risco de movimento do aplicador durante o procedimento.
- Dispensa de internação hospitalar da paciente, reduzindo custos.
- Tratamento de um maior número de pacientes em instituições que têm um elevado volume de pessoas com diagnóstico de câncer de colo uterino, mas estrutura de hospitalização insuficiente.
- Oferecimento de um procedimento mais seguro para quem tem dificuldades de tolerar a anestesia geral.
- Otimização da distribuição da dose radioativa nos órgãos críticos, garantindo o seu controle e menor morbidade.
- Integração com a RTE, resultando em uma menor duração total do tratamento e um controle mais efetivo do tumor.

Em relação aos diferentes fatores que podem alterar a tolerância à dor nas mulheres analisadas durante as quatro semanas de tratamento, o fator idade pode exercer alguma influência. A literatura mostra que mulheres mais velhas são menos tolerantes à dor quando comparadas a mulheres mais jovens (Vidal et al. 2013). Em nosso estudo, observamos que mulheres com idade ≤ 40 anos apresentaram aumento de 5% no índice de escala de dor leve durante as semanas de tratamento, o que as tornam mais resistentes à dor sofrida ao procedimento de BATD. Não foi possível observar o mesmo evento em mulheres > 40 anos, mas esses resultados não foram estatisticamente significativos ($p = 0,700$). Esse resultado está de acordo com os encontrados por Araújo et al. (2018) ao realizar testes em mulheres com CA de mama, com idade que variou entre 18 a 80 anos e verificou que as mulheres mais velhas se tornavam menos tolerante a dor ao serem realizados testes de tolerância usando a escala de dor. A idade influencia a maneira como a doença muda a vida cotidiana, bem como a sexualidade, o fato de a mulher estar na fase reprodutiva, a possibilidade de mutilação (por histerectomia, entre outras cirurgias), a tolerância à dor, são fatores que devem ser considerados. O fator idade e maior resistência à dor também podem ser observados por Araújo et al. (2018).

A AS foi um fator a ser avaliado em nosso estudo, visto que a sua prática auxilia na dilatação da vagina e, conseqüentemente a paciente passaria a sentir menos dor durante o procedimento de BATD (Mascarello et al. 2012). Wardak et al. (2016) em estudo mostraram

que mulheres que mantinham AS durante o tratamento para CC, eram mais tolerantes à medicamentos não opióides (necessitando de menor dosagem de medicamentos) durante as fases de tratamento de RT e QT e evolução da doença (Wardak et al. 2016). Em nosso estudo, pudemos verificar que o grupo de mulheres que mantinham AS apresentou aumento de 6,4% no número de mulheres que migrou da escala moderada para a escala de dor leve durante as quatro semanas de tratamento por melhor resposta ao protocolo de analgesia proposto. No grupo de mulheres sem AS não foi possível observar essa migração na escala de dor, o que reforça a teoria de que a AS ajudou na dilatação da vagina e, portanto facilitou a colocação dos aplicadores durante a BATD e, consequentemente a paciente passou a sentir menos dor. Esses resultados não foram estatisticamente significativos ($p = 0,553$).

A literatura tem demonstrado forte associação entre a gestação e as lesões intraepiteliais causadas pelo desenvolvimento do CC, justificado pelos fatores hormonais, traumáticos e imunológicos da gravidez (Silva et al. 2018). Sabra et al. (2017) demonstraram em estudo de coorte que as mulheres que passaram por gestação necessitaram de menor quantidade de analgésicos opióides, como por exemplo, a codeína para alívio de dor após a realização de cirurgia para o CC (Sabra et al. 2017). Em nosso estudo, as mulheres foram subdivididas em dois grupos, sendo um composto por mulheres sem gestação, e um outro grupo com mulheres que tiveram gestação. Para o grupo sem gestação, observamos um aumento de 25% no número de mulheres que terminou a quarta sessão de BATD em escala leve de dor quando comparado com a primeira semana de tratamento. Para o grupo de mulheres com gestação foi observado aumento de 3,2% no número de mulheres que terminou a quarta semana de tratamento na escala leve de dor quando comparado com a primeira semana de tratamento. Em ambos os grupos foi observado mudança no perfil apresentado pela escala de dor quando comparamos a primeira com a quarta semana de tratamento, o que mostrou que a analgesia apresentou resultado, mas não observamos que, para o grupo de gestantes, a flexibilidade da musculatura da cervix oriundo de gestação foi um fator determinante.

HAS e dor são fenômenos observados cada vez mais na população (Johnson et al. 2019). A literatura mostra que pessoas com HAS relataram menos sensibilidade à dor (hipoalgesia) quando comparadas a indivíduos normotensos. Considerando que a dor é um sinal que ajuda a proteger o corpo de possíveis lesões, as implicações dessa relação evidenciam que a hipoalgesia pode servir como um método para diagnosticar o risco de HAS na população (Johnson et al. 2019). Portanto, indivíduos hipertensos ou predispostos à HAS poderiam demonstrar menos sensibilidade aos sintomas clássicos de dor (Johnson et al. 2019).

Uma questão importante para estabelecer a relação entre dor e HAS é como quantificar a sensibilidade à dor, pois é um fenômeno subjetivo. A maioria dos estudos que investigam a relação entre hipoalgesia e pressão arterial utiliza testes que induzem dor por estimulação elétrica na polpa dentária, temperatura (quente, frio) e estimulação eletrocutânea. Entretanto, as investigações que abordam a relação entre hipoalgesia e HAS não se limitam apenas ao uso de delineamentos experimentais, ou seja, quantificam a intensidade da dor de um estímulo (instrumento) que causa dor. Embora em menor grau, questionários e escalas também sejam utilizados para investigar a prevalência e a sensibilidade à dor (Johnson et al. 2019).

Nosso estudo mostrou uma relação inversa com o que a literatura relata. Observamos que mulheres sem HAS são menos sensíveis à dor e respondem melhor ao protocolo de analgesia proposto. Esse resultado também foi verificado em estudo realizado por Song et al. (2015), que avaliaram a associação entre dor musculoesquelética e HAS em trabalhadores e observou que a prevalência de dor era relativamente maior entre os hipertensos (11% a mais que os normotensos). Em nosso estudo as mulheres sem HAS representaram aumento de 6,9% no número de mulheres na escala de dor leve, mas não observamos mudanças no número de mulheres em escala leve de dor no grupo de mulheres com HAS, que permaneceu estável durante todas as semanas de tratamento. Esse aumento não foi estatisticamente significativo ($p = 0,117$).

Nas últimas décadas, vários estudos de coorte e metanálises abrangentes relataram uma associação consistente entre DM e um risco aumentado de vários tipos de câncer, incluindo CC (Kuo et al. 2015). O mecanismo subjacente que afeta a associação entre DM e CA permanece indescritível, e uma das hipóteses mais comumente adotadas envolve o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). A hiperinsulinemia pode aumentar a produção de IGF-1 livre, que ativa as vias envolvidas na proliferação, invasão e metástase após a ligação aos receptores de IGF-1 (IGF-1Rs) (Kuo et al. 2015).

Embora os estudos sejam inconclusivos para a associação entre DM e CA, Kuo et al. (2015) aponta também uma provável relação entre DM e dor em pacientes com CA. Pacientes que apresentam diabetes e que desenvolvem CC são mais resistentes à dor, porque o diabetes é um preditor negativo para a dor (Lee et al. 2017). Anastasi et al. (2018), em estudo, verificaram que mulheres que apresentaram CC e que eram portadoras de DM eram mais tolerantes à medicação porposta. Para as mulheres que tinham DM, ao receberem a medicação administrada permaneciam por mais tempo sem demonstrarem a volta da dor. Esse evento poderia ter explicação na elevação da insulina sanguínea, que poderia promover a negativa da dor (Anastasi et al. 2018).

Em nosso estudo, observamos um aumento de 6% no número de mulheres que migraram da escala de dor moderada para a escala de dor leve durante as semanas de tratamento no grupo de mulheres sem DM. O mesmo evento não foi possível ser observado no grupo com DM, que se manteve estável durante o tratamento. Esse aumento não foi estatisticamente significativo ($p = 0,985$).

A epidemia da obesidade é um desafio significativo à saúde pública em todo o mundo, com implicações importantes para as taxas globais de CA (Poorolajal e Jenabi 2016). Esse problema é particularmente grave nos países desenvolvidos, onde as taxas de obesidade triplicaram nas últimas três décadas (Flegal et al. 2016).

A obesidade tem sido associada ao aumento da incidência e mortalidade por CC em alguns estudos prospectivos de base populacional (Reeves et al. 2007; Song et al. 2008; Bhaskaran et al. 2014).

Em estudo, Clarke et al. (2018) analisaram dados de um amplo e avançado programa de triagem de CC e descobriram que mulheres com sobrepeso e obesas têm maior risco de desenvolverem CC, apresentam menor tolerância à dor, mas menor risco de pré-câncer em comparação com mulheres eutróficas / baixo peso. Esses achados foram consistentes independentemente da idade, raça / etnia, status do HPV e histologia (Clarke et al. 2018). Em nosso estudo, em ambos os grupos (eutróficas e com excesso de peso) observamos migração na escala de dor apresentada quando comparamos a primeira e a quarta semana de tratamento. Pudemos observar que mulheres do grupo eutrófico representaram aumento de 5% na escala de dor leve. As mulheres no grupo sobrepeso representaram aumento de 6,6% na escala de dor leve durante todas as semanas de tratamento. Com esse resultado, observamos que, independentemente do IMC apresentado, existe uma resposta positiva ao protocolo de analgesia proposto, mas esse resultado não é estatisticamente significativo ($p = 0,700$).

Um elemento comumente presente na experiência da mulher oncológica, a dor pode se manifestar de forma física, devido à doença ou processo emocional, representada pelo sofrimento psicológico que a patologia causa, podendo ser conhecida como uma experiência sensorial desagradável (Isoyama et al. 2015; Araújo et al. 2018).

Por ser um fato subjetivo, a dor não pode ser contestada e, por ser um evento singular, deve ser controlada com conduta apropriada. Em nosso estudo, pudemos verificar que a realização do estadiamento correto da dor em pacientes em cada sessão do tratamento tornou-se essencial para que as mulheres se sentissem confortáveis e calmas em relação ao procedimento de BQT. O plano terapêutico eficaz deve ter como alvo a mulher doente, durante e após o procedimento, sem dor ou minimizando ao máximo esse sintoma (Lan et al. 2017). A

prioridade é justamente aliviar a dor sem o uso de anestésicos, evitando as complicações do uso da anestesia.

A sensação de dor constante resulta na perda de energia e disposição; a dor não aliviada gera sintomas de ansiedade e depressão, agravando essas perdas e prejudicando as funções cognitivas, as atividades diárias e sociais e o sono (Oberg et al. 2011; Costa e Chaves 2012).

Um estudo realizado por Thanthong et al. (2017) com quarenta pacientes ambulatoriais não selecionados submetidos à BQT recebeu benzodiazepina com meperidina ou fentanil, e os níveis de dor dos pacientes foram leves nos dois grupos de analgesia (Thanthong et al. 2017). Esses medicamentos apresentam como efeitos colaterais: náuseas, obstipação, sonolência e confusão, diminuição do esforço para respirar (depressão respiratória), pressão arterial baixa e por essa razão esses medicamentos não foram escolhidos para o nosso estudo.

Gajjar et al. (2016) avaliaram o alívio da dor em mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical submetidas a tratamento colposcópico em ensaios clínicos randomizados que compararam todos os tipos de alívio da dor antes, durante ou após o tratamento cervical ambulatorial, e descobriram que não houve interferência do uso de analgésicos para alívio da dor em pacientes em comparação com o placebo usado (Gajjar et al. 2016).

Zhu et al. (2019) em um estudo compararam os efeitos analgésicos e adversos da oxicodona com três modos diferentes de infusão na dor pós-operatória após cirurgia laparoscópica radical do CC e o resultado foi que a oxicodona fornece efeito analgésico significativo em 3 modos diferentes de infusão durante 48 horas após a cirurgia laparoscópica radical para CC (Zhu et al. 2019). Alguns efeitos adversos da oxicodona são: ansiedade, nervosismo, tontura, dor de cabeça, dispneia, náuseas e vômitos, disfagia, dor abdominal, diarreia, entre outros, e por essa razão, este analgésico não foi selecionado para o nosso experimento. Alguns desses efeitos podem ser potencializados aos sintomas já apresentados pela paciente e causar outros problemas, como caquexia, fraqueza e desnutrição.

Liu et al. (2018) avaliaram a eficácia e tolerabilidade do ibuprofeno intravenoso na melhora do controle da dor no pós-operatório e na redução do uso de opióides em mulheres com CC, e o ibuprofeno intravenoso foi associado a uma redução significativa nos requisitos de morfina e geralmente foi bem tolerado para o tratamento da dor pós-operatória em pacientes submetidos a cirurgia radical de CC (Liu et al. 2018). Em nosso estudo, não usamos ibuprofeno porque poderia causar, entre outros efeitos: náuseas, vômitos, diarreia, retenção de sódio, prurido, e essas reações podem fazer com que o paciente desista do tratamento.

Pudemos observar ainda, que o protocolo de analgesia associado a escala de dor apresentou bons resultados. As pacientes responderam efetivamente ao tratamento, migrando

da escala de dor moderada para a escala leve, mostrando uma redução da dor em 5,8% ($p < 0,001$) durante as semanas de tratamento. Esse resultado corrobora com a literatura que mostra que a analgesia em pacientes submetidos a BQT para o tratamento da CC é mais eficaz que a anestesia e com menos efeitos colaterais (Kirchheiner et al. 2014).

Kirchheiner et al. (2014) demonstraram em estudos que a raquianestesia / peridural apresenta um risco considerável de traumatização. A fonte do estresse não parece ser a aplicação da BQT, mas a manutenção do aplicador sob anestesia peridural no tempo entre as frações (Kirchheiner et al. 2014). Por essa razão, desencorajamos as pacientes a optarem por anestesia durante os procedimentos de BATD.

É de fundamental importância que o profissional da saúde esteja devidamente esclarecido sobre a importância da analgesia consciente durante a BATD para que possa auxiliar as mulheres durante a histerometria na pontuação exata da sua dor e evitar, assim o uso desnecessário de anestesia.

5 CONCLUSÃO

Por ser um fato subjetivo e individual, a dor não pode ser contestada e, por ser um evento singular, deve ser controlada com conduta apropriada. O uso do protocolo de analgesia proposto para mulheres com CC e classificadas em escala leve ou moderada de dor (de 1 a 2, ou 3 a 7 respectivamente) foi eficaz na redução e controle da dor em pacientes submetidas à BATD para tratamento de CC.

6 REFERÊNCIAS

Açikgöz A, Ergör G. Cervical cancer risk levels in Turkey and compliance to the national cervical cancer screening standard. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(4):923-7.

Alves JAB, Nunes MS, Fakhouri R, Martins-Filho PRS, Ribeiro COM, Valença TS, et al. Frequency of *Gardnerella vaginalis*, *Candida* spp, *Trichomonas vaginalis* and pill use or copper intrauterine device use. *Int Arch Med*. 2016;9 360):1-6.

Alves JJP, De Medeiros Fernandes TAA, De Araújo JMG, Cobucci RNO, Lanza DCF, Bezerra FL, et al. Th17 response in patients with cervical cancer. *Oncol Lett*. 2018;16(5):6215-6227.

Anastasi E, Filardi T, Tartaglione S, Lenzi A, Angeloni A, Morano S. Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: an introductory overview. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(9):1413-25.

Araújo CRG, Rosas AMMTF, Menezes HF, Cunha MALC, Santiago AS, Rodrigues BMRD. O significado da dor para mulheres em braquiterapia ginecológica: abordagem fenomenológica na consulta de enfermagem. *Rev Fund Care Online* 2018;10(3):612-8.

Arians N, Nicolay NH, Brons S, Koerber SA, Jaschke C, Vercruysse M, et al. Carbon-ion irradiation overcomes HPV-integration/E2 gene-disruption induced radioresistance of cervical keratinocytes. *J Radiat Res*. 2019;60(5):564-72.

Bădulescu F, Prejbeanu I, Rada C, Pătrașcu A, Dragomir M, Popescu FC. Evaluation of women knowledge and attitude regarding cervical cancer early detection. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(1):45-51.

Baldauf JJ, Fender M, Bergeron C, Marrer E, Velten M, Pradat P, et al. Cervical morbidity in Alsace, France: results from a regional organized cervical cancer screening program. *Eur J Cancer Prev*. 2019;28(1):33-9.

Banerjee S, Kaliyaperumal V, Kataria T, Kamaraj D. The Medanta AOLO template for locally advanced cancer cervix brachytherapy: design and clinical implementation. *J Contemp Brachytherapy*. 2020;12(1):44-7.

Barros Dde O, Lopes RL. Mulheres com câncer invasivo do colo uterino: suporte familiar como auxílio [Women with invasive uterine cervical neoplasm: family support as a help]. *Rev Bras Enferm.* 2007;60(3):295-8.

Barros GC. Aspectos psicológicos em mulheres com câncer ginecológico submetidas à braquiterapia num hospital universitário de Ribeirão Preto: um estudo clínico-qualitativo. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2007.

Bautista-Hernández Y, Villavicencio-Queijeiro MA, Portillo-Reyes J, Luján-Castilla PJ, Montoya-Monterrubio J, Ruesga-Vázquez DR, et al. Braquiterapia em altas doses no câncer de colo uterino experiência no serviço de radio-oncologia do Hospital Geral do México. *Gazeta Mexicana Oncol.* 2011;10(4):201-9.

Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical cancer screening: past, present, and future. *Sex Med Rev.* 2020;8(1):28-37.

Bennett MI, Flemming K, Closs SJ. Education in cancer pain management. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2011;5(1):20-4.

Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 2014;384(9945):755-65.

Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:22-36.

Bhatla N, Denny L. FIGO Cancer report 2018. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:2-3.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.

Brito-Silva K, Bezerra AF, Chaves LD, Tanaka OY. Integrality in cervical cancer care: evaluation of access. *Rev Saude Publica.* 2014;48(2):240-8.

Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA.* 1932;99(20):1670-4.

Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A Review of cervical cancer: incidence and disparities. *J Natl Med Assoc.* 2020;112(2):229-32.

Caixeta RC, Ribeiro AA, Segatti KD, Saddi VA, Figueiredo Alves RR, dos Santos Carneiro MA, et al. Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. *Diagn Cytopathol.* 2015;43(10):780-5.

Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Res.* 2019;8:100170.

Charlot M, Santana MC, Chen CA, Bak S, Heeren TC, Battaglia TA, et al. Impact of patient and navigator race and language concordance on care after cancer screening abnormalities. *Cancer.* 2015;121(9):1477-83.

Clarke MA, Fetterman B, Cheung LC, Wentzensen N, Gage JC, Katki HA, et al. Epidemiologic evidence that excess body weight increases risk of cervical cancer by decreased detection of precancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(12):1184-91.

Costa AIS, Chaves MD. Dor em pacientes oncológicos sob tratamento quimioterápico *Rev Dor.* 2012;13(1):5-9.

Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone AM, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer.* 2018;124(13):2785-800.

Dahiya N, Acharya AS, Bachani D, Sharma D, Gupta S, Haresh K, et al. Quality of life of patients with advanced cervical cancer before and after chemoradiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(7):3095-9.

Deatsch-Kratochvil AN, Pascual TN, Kesner A, Rosenblatt E, Chhem RK. The International Atomic Energy Agency's activities in radiation medicine and cancer: promoting global health through diplomacy. *Can Assoc Radiol J.* 2013;64(1):2-5.

Desrichard A, Kuo F, Chowell D, Lee KW, Riaz N, Wong RJ, et al. Tobacco smoking-associated alterations in the immune microenvironment of squamous cell carcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(12):1386-92.

Eifel P, Klopp AH, Berek JS, Konstantinopoulos A. Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018. p.68-72.

Esteves SCB, Oliveira ACZ, Cardoso H, Tagawa EK, Império MD, Castelo R. Braquiterapia de alta taxa de dose no tratamento do carcinoma de próstata: análise da toxicidade aguda e do comportamento bioquímico. Radiol Bras. 2006;39(2):127-30.

Esteves SCB, Oliveira ACZ, Feijó LFA. Braquiterapia de alta taxa de dose no Brasil. Radiol Bras. 2004;37(5):337-41.

Fernandes ETBS, Nascimento ERD, Ferreira SL, Coelho EAC, Silva LRD, Pereira COJ. Cervical cancer prevention among quilombola women in the light of Leininger's theory. Rev Gaucha Enferm. 2018;39(1):e2016-4.

Ferreira SA, Kokubun E, Gobbi S, Fernandes RA, Queiroga MR. Musculoskeletal pain perception and hypertension. Rev Dor. 2015;16(1):43-7.

Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Bray F. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20-39 years worldwide in 2012: a population-based study. Lancet Oncol. 2017;18(12):1579-89.

Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. JAMA. 2016;315(21):2284-91.

Gajjar K, Martin-Hirsch PP, Bryant A, Owens GL. Pain relief for women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing colposcopy treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2016;7(7):CD006120.

García Muentes GD, García Rodríguez LK, Burgos Galarraga RI, Almeida Carpio F, Ruiz Cabezas JC. Genotypes distribution of human papillomavirus in cervical samples of Ecuadorian women. Rev Bras Epidemiol. 2016;19(1):160-6.

GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Let al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med. 2017;377(1):13-27.

Guido R. Cervical cancer screening. Clin Obstet Gynecol. 2018;61(1):40-51.

Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019;4(1):e19-e27.

Hata M, Koike I, Miyagi E, Asai-Sato M, Kaizu H, Mukai Y, et al. Radiation therapy for patients with bone metastasis from uterine cervical cancer: its role and optimal radiation regimen for palliative care. *Anticancer Res*. 2018;38(2):1033-40.

Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Med*. 2018;7(10):5217-36.

Inoue T. The trail of the development of high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33(7):327-30.

Isoyama-Shirakawa Y, Nakamura K, Abe M, Kunitake N, Matsumoto K, Ohga S, et al. Caudal epidural anesthesia during intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *J Radiat Res*. 2015;56(3):583-7.

Jhungnan A, Russell AH, Seiden MV, Duska LR, Goodman A, Lee S, et al. Cancers of the cervix, vulva, and vagina. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, editors. *Abeloff's clinical oncology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p.153-5.

Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical cancer: an overview of pathophysiology and management. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(2):166-74.

Kabir A, Bukar M, Nggada HA, Rann HB, Gidado A, Musa AB. Prevalence of human papillomavirus genotypes in cervical cancer in Maiduguri, Nigeria. *Pan Afr Med J*. 2019;33:284.

Kienen N, Bittencourt L, Pelloso SM, Consolaro ME, Castle PE, Partridge EE, et al. Cervical cancer screening among underscreened and unscreened brazilian women: training community health workers to be agents of change. *Prog Community Health Partnersh*. 2018;12(1S):111-9.

Kirchheiner K, Czajka-Pepl A, Ponocny-Seliger E, Scharbert G, Wetzel L, Nout RA, et al. Posttraumatic stress disorder after high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer with 2 fractions in 1 application under spinal/epidural anesthesia: incidence and risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(2):260-7.

Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2019;17(1):64-84.

Kolcaba K. *Comfort theory and practice: a vision for holistic health care and research*. New York: Springer; 2003.

Kuo HY, Lin ZZ, Kuo R, Shau WY, Lai CL, Yang YY, et al. The prognostic impact of type 2 diabetes mellitus on early cervical cancer in Asia. *Oncologist*. 2015;20(9):1051-7.

Kwekkeboom KL, Dendaas NR, Straub M, Bradley KA. Patterns of pain and distress during high-dose-rate intracavity brachytherapy for cervical cancer. *J Support Oncol*. 2009;7(3):108-14.

Kushwah AS, Gupta MK, Singh R, Banerjee M. Cytokine gene variants and treatment outcome of cisplatin-based concomitant chemoradiotherapy in cervical cancer. *Br J Biomed Sci*. 2020;77(2):81-86.

Lan ML, Yu X, Xiao H, Zhou P, Hu N, Liu Y, et al. Comparison of chemoradiotherapy with and without brachytherapy as adjuvant therapy after radical surgery in early-stage cervical cancer with poor prognostic factors: an observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8384.

Lee JY, Kim HC, Huh JW, Sim WS, Lim HY, Lee EK, et al. Incidência e fatores de risco para dor retal após cirurgia laparoscópica do câncer retal. *J Int Med Res*. 2017;45(2):781-91.

León-Pizarro C, Gich I, Barthe E, Roviro A, Farrús B, Casas F, et al. A randomized trial of the effect of training in relaxation and guided imagery techniques in improving psychological and quality-of-life indices for gynecologic and breast brachytherapy patients. *Psychooncology*. 2007;16(11):971-9.

Leong YH, Tan KHS, Choo BA, Koh VY, Tang JI. Novel anesthetic technique for combined intracavitary and interstitial brachytherapy for cervix cancer in an outpatient setting. *J Contemp Brachytherapy*. 2017 Jun;9(3):236-241.

Libera LSD, Alves GNS, Souza HG, Carvalho MAS. Avaliação da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) em exames citopatológicos. *Rev Bras Anal Clin*. 2016;48(2):38-43.

Liu X, Wang X, Zhao W, Wei L, Zhang P, Han F. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acute postoperative pain treatment using opioid analgesics with intravenous ibuprofen after radical cervical cancer surgery. *Sci Rep*. 2018;8(1):10161.

Mantese JC. Câncer ginecológico: ovário, útero e vagina. In: Carvalho VA, Franco MHP, Kovács MJ, Liberato RP, Macieira RC, Veit MT, Gomes MJB. et al. editores. Temas em psico-oncologia. São Paulo: Summus; 2008. p.59-65.

Mascarello KC, Silva NF, Piske MT, Viana KCG, Zandonade E, Amorim MHC. Perfil sociodemográfico e clínico de mulheres com câncer do colo do útero associado ao estadiamento inicial. Rev Bras Cancerol. 2012;58(3):417-26.

Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. Gynecol Oncol. 2019;152(1):87-93.

Min KJ, Lee JK, So KA, Kim MK. Association between passive smoking and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 1 in Korean Women. J Epidemiol. 2018;28(1):48-53.

Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48(1):201-11.

Nascimento SGD, Carvalho CPAL, Silva RSD, Oliveira CM, Bonfim CVD. Decline of mortality from cervical cancer. Rev Bras Enferm. 2018;71(suppl 1):585-590.

Nogueira-Rodrigues A, de Melo AC, Garces AH, Paulino E, Alves FV, Vilaça Mdo N, et al. Patterns of care and outcome of elderly women diagnosed with cervical cancer in the developing world. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(7):1246-51.

Norenhag J, Du J, Olovsson M, Verstraelen H, Engstrand L, Brusselaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. BJOG. 2020;127(2):171-80.

Novaes PERS, Fagundes LA. Braquiterapia de alta taxa de dose: tumores ginecológicos. In: Pellizzon ACA, Castro DG, Salvajoli JV, Maia MAC, Novaes PERS, Fogaroli RC, editores, et al. Rotinas e condutas em radioterapia. 3ª ed. São Paulo: Lemar 2008. p.80-7.

Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. Lancet. 2011;377(9760):139-46.

PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Cervical and Vaginal Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2019 Dec 12. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002–. PMID: 31846267.

Peres AL, Camarotti JR, Cartaxo M, Alencar N, Stocco RC, Beçak W, et al. Molecular analysis and conventional cytology: association between HPV and bacterial vaginosis in the cervical abnormalities of a Brazilian population. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):9497-505.

Pellizzon ACA. Pain relief procedures before high-dose-rate brachytherapy for non-surgical treatment of cervix cancer. *J Contemp Brachytherapy*. 2018;10(6):567-9.

Pereira ER, Speck NM, Rodrigues DA, De Freitas VG, Ribalta JC. Prevention, diagnosis and treatment of cervical cancer precursor lesions at the Xingu Indigenous Park, Brazil. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(4):376-82.

Piras F, Piga M, De Montis A, Zannou AR, Minerba L, Perra MT, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Benin, West Africa. *Virol J*. 2011;8:514.

Poorolajal J, Jenabi E. The association between BMI and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25(3):232-8.

Rader JS, Pan A, Corbin B, Iden M, Lu Y, Vellano CP, et al. Identification and validation of a prognostic proteomic signature for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;155(2):324-30.

Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*. 1953;6(2):224-34.

Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Million Women Study Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007;335(7630):1134.

Reid E, Suneja G, Ambinder RF, Ard K, Baiocchi R, Barta SK, et al. AIDS-Related Kaposi Sarcoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2019;17(2):171-89.

Ribalta JCL, Nicolau SM, Gonçalves WJ, Baracat EC. Câncer de colo do útero. In: Forones NM, Jesus-Garcia Filho R, Tadokoro H, Freire CAR, editores, *Oncologia: guias de medicina ambulatorial e hospitalar*. Barueri, SP: Manole; 2005. p.171-6.

Rodrigues A. Efeitos biológicos e psicossociais da irradiação da pélvis feminina. *Isex Cad Sexologia*. 2011;(4):45-54.

Rozario SD, Silva IFD, Koifman RJ, Silva IFD. Characterization of women with cervical cancer assisted at Inca by histological type. *Rev Saude Publica*. 2019; 53:88.

Sabra S, Gratacós E, Gómez Roig MD. Smoking-induced changes in the maternal immune, endocrine, and metabolic pathways and their impact on fetal growth: a topical review. *Fetal Diagn Ther*. 2017;41(4):241-50.

SaeiGhareNaz M, Kariman N, Ebadi A, Ozgoli G, Ghasemi V, Rashidi Fakari F. Educational interventions for cervical cancer screening behavior of women: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(4):875-84.

Salgado N. A radioterapia no tratamento oncológico: prática clínica e sensibilidade cultural. *Interações*. 2012;(22):39-57.

Santana EA, Biselli PM, Biselli JM, Almeida MTG, Bertelli ECP. Câncer cervical: etiologia, diagnóstico e prevenção. *Arq Ciênc Saúde*. 2008;15(4):199-204.

Santos AG, Vilicev CM, Masson IB, Schiavinato AM, Esteves Junior I. A Importância da prevenção do câncer de colo de Útero. *Rev Santa Rita (FACEAS)*. 2008;3(6):85-96.

Schestatsky P, Félix-Torres V, Chaves ML, Câmara-Ehlers B, Mucenic T, Caumo W, et al. Brazilian Portuguese validation of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs for patients with chronic pain. *Pain Med*. 2011;12(10):1544-50.

Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(5):368-83.

Shrestha AD, Neupane D, Vedsted P, Kallestrup P. Cervical cancer prevalence, incidence and mortality in low and middle income countries: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(2):319-24.

Silva GÁF, Nunes RAL, Morale MG, Boccardo E, Aguayo F, Termini L. Oxidative stress: therapeutic approaches for cervical cancer treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(suppl 1):e548s.

Silva NNT, Sabino AP, Tafuri A, Lima AA. Lack of association between methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia in Brazilian women. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):100.

Silva RCG, Silva ACO, Peres AL, Oliveira SR. Perfil de mulheres com câncer de colo do útero atendidas para tratamento em centro de oncologia. *Rev Bras Saúde Mater Infant Recife*. 2018;18(4):703-10.

Silva RDN, Rosa LM, Radünz V, Cesconetto D. Avaliação e classificação da estenose vaginal na braquiterapia: validação de conteúdo de instrumento para enfermeiros *Texto Contexto Enferm*. 2018;27(2):e5700016.

Sims LB, Curry KC, Parupalli S, Horner G, Frieboes HB, Steinbach-Rankins JM. Efficacy of surface-modified PLGA nanoparticles as a function of cervical cancer type. *Pharm Res*. 2019;36(5):66.

Small W Jr, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, et al. Cervical cancer: a global health crisis. *Cancer*. 2017;123(13):2404-12.

Soares MB, Silva SR. Interventions that facilitate adherence to Pap smear exam: integrative review. *Rev Bras Enferm*. 2016;69(2):404-14.

Soares MC, Mishima SM, Silva RC, Ribeiro CV, Meincke SMK, Corrêa ACL. Câncer de colo uterino: atenção integral à mulher nos serviços de saúde. *Rev Gaúcha Enferm*. 2011;32(3):502-8.

Soares MLCA, Trezza MCSF, Oliveira SMB, Melo GC, Lima KRS, Leite JL. O custo da cura: vivências de conforto e desconforto de mulheres submetidas à braquiterapia. *Esc Anna Nery*. 2016;20(2):317-23.

Song D, Li H, Li H, Dai J. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer. *Oncol Lett*. 2015;10(2):600-6.

Song YM, Sung J, Ha M. Obesity and risk of cancer in postmenopausal Korean women. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3395-402.

Speck NM, Pinheiro JS, Pereira ER, Rodrigues D, Focchi GR, Ribalta JC. Cervical cancer screening in young and elderly women of the Xingu Indigenous Park: evaluation of the recommended screening age group in Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):52-7.

Stumbar SE, Stevens M, Feld Z. Cervical cancer and its precursors: a preventative approach to screening, diagnosis, and management. *Prim Care*. 2019;46(1):117-34.

Thanthong S, Rojthamarat S, Worasawate W, Vichitvejpaisal P, Nantajit D, Ieumwananontachai N. Comparison of efficacy of meperidine and fentanyl in terms of pain management and quality of life in patients with cervical cancer receiving intracavitary brachytherapy: a double-blind, randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2017;25(8):2531-7.

Tomás CC, Oliveira E, Sousa D, Uba-Chupel M, Furtado G, Rocha C, et al. Proceedings of the 3rd IPLeiria's International Health Congress: Leiria, Portugal. 6-7 May 2016. *BMC Health Serv Res*. 2016;16 Suppl 3(Suppl 3):200.

US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Screening for cervical cancer: us preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320(7):674-86.

Vidal AC, Murphy SK, Hernandez BY, Vasquez B, Bartlett JA, Oneko O, et al. Distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial lesions and cervical cancer in Tanzanian women. *Infect Agent Cancer*. 2011;6(1):20.

Vidal C, Hoffmeister L, Biagini L. [Trend in cervical cancer mortality in Chile: application of joinpoint regression models]. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(6):407-13.

Vidal MLB, Santana CJM, Paula CL, Carvalho MCMP. Disfunção sexual relacionada à radioterapia na pelve feminina: diagnóstico de enfermagem *Rev Bras Cancerol*. 2013;59(1):17-24.

Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):47-52.

Vu M, Yu J, Awolude OA, Chuang L. Cervical cancer worldwide. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(5):457-65.

Wang KL, Yang YC, Chao KS, Wu MH, Tai HC, Chen TC, et al. Correlation of traditional point a with anatomic location of uterine artery and ureter in cancer of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(2):498-503.

Wardak S. Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer. *Med Dosw Mikrobiol.* 2016;68(1):73-84.

Warren GW, Singh AK. Nicotine and lung cancer. *J Carcinog.* 2013;12:1.

William J. Cancer of the uterus: Harveian lectures for 1886. London: HK Lewis; 1888.

Yavas G, Yavas C, Dogan NU, Ilhan TT, Dogan S, Karabagli P, et al. Pelvic radiotherapy does not deteriorate the quality of life of women with gynecologic cancers in long-term follow-up: a 2 years prospective single-center study. *J Cancer Res Ther.* 2017;13(3):524-32.

Zhang F, Ren CC, Liu L, Chen YN, Yang L, Zhang XA. HOXC6 gene silencing inhibits epithelial-mesenchymal transition and cell viability through the TGF- β /smad signaling pathway in cervical carcinoma cells. *Cancer Cell Int.* 2018;18:204.

Zeferino LC, Bastos JB, Vale DBAPD, Zanine RM, Melo YLMF, Primo WQSP, et al. Guidelines for HPV-DNA testing for cervical cancer screening in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(6):360-8.

Zhu Y, Xie K, Yuan J, Gu B, Lian Y, Zhou H, et al. Efficacy of oxycodone in intravenous patient-controlled analgesia with different infusion modes after laparoscopic radical surgery of cervical cancer a prospective, randomized, double-blind study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(34):e16810.

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



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em reunião de **09/10/2018**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de **17/07/2018**, **aprovaram** a realização do projeto nº. **2558/18** intitulado: **"IMPLEMENTAÇÃO DO PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE ANALGESIA EM BRAQUITERAPIA GINECOLÓGICA."**

Pesquisador Responsável: Antonio Cassio Assis Pellizzoni

Aluno: Mari Uyeda (Doutorado)

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

São Paulo, 19 de novembro de 2018.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Caires Serrano

2ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

REVIEW

Open Access



High dose rate (HDR) brachytherapy in gynecologic cancer regression: a review of the literature

Mari Uyeda^{1,2*}, Fabian Friedrich^{3,4} and Antonio Cassio Assis Pellizzon^{1,2}

Abstract

Brachytherapy as a form of treatment for gynecological tumors has been used for a long time in Brazil (since 1991) and can be considered as a form of radiotherapy treatment. High Dose Rate (HDR) brachytherapy aims at delivering high dose rates of radiation in restricted volumes of the body, thereby increasing disease control and lower treatment toxicity for adjacent normal tissues. Cervical cancer (CC) is a disease that still affects women in developing countries and, despite being detected by laboratory and imaging tests, in many developing countries these techniques are not yet accessible to all that are affected by cervical cancer. HDR presents important results when isolated or in association with other treatment techniques. Numerous studies have shown that HDR for gynecological cancer presents results that can reach up to 85% cure, and with this it is concluded that there are few complications during or after treatment, since adjacent tissues are preserved, making HDR a safe procedure for patients and professionals.

Keywords: Brachytherapy, Gynecological cancer, Radiotherapy, Cervical cancer, Endometrial cancer

Background

High Dose Rate brachytherapy (HDR) is a therapeutic modality of radiotherapy in which radioactive sources are used in close contact with the region to be treated. The aim of this treatment is to administer high doses of radiation in restricted volumes of the organism, to have greater control of the disease and less toxicity of the treatment to the adjacent normal tissues [1].

Over time, brachytherapy has been consolidated and has become a safe technique for patients with cervical tumors and with very satisfactory results of regression and even cure of the tumor [1].

Cervical Cancer

Cervical cancer (CC) is unique among malignant disease because risk factors are very well established, it has a prolonged preinvasive state that can be detected through screening, the etiology of the disease is known and prophylactic vaccines are available [2, 3]. The symptoms

reported by women with locally advanced disease (FIGO IB2-IVA) include flank pain, lower extremity swelling, hematuria, and/or rectal bleeding. Cisplatin-based chemoradiation plus high dose rate intracavitary brachytherapy can prevent locoregional relapse and effect cure in 40–75% of patients [4, 5].

Surgery as sole treatment is indicated for the initial stages (carcinoma in situ, micro-invasive, and invasive stage IB1), but depending on the diameter of the lesion, some centers treat IIA1 cancers surgically [6]. However, this approach is not recommended as initial therapy of IB2 tumors (limited to the cervix and having a diameter above 4 cm). For lesions in stage 0 (in situ carcinoma), conization with free margins is sufficient [7, 8].

In stage IA1 the choice will depend on the patient's desire to preserve fertility, and whether there is lymphovascular invasion. After conization, if the cone margins are free and there is no lymphovascular invasion, clinical monitoring alone is recommended. If there is no interest in preserving fertility, the recommendation is that the surgery should include plain hysterectomy. Bilateral salpingectomy associated with hysterectomy to prevent ovarian carcinoma is also recommended [9]. However, if there is lymphovascular invasion, radical hysterectomy

* Correspondence: mariuyedanutri@gmail.com

¹AC Camargo Cancer Center, Tamandaré St, 753 - Liberdade, São Paulo 01509-020, Brazil

²Department of Radiotherapy of the Hospital AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

and pelvic lymphadenectomy, or sentinel lymph node technique can be indicated. If the patient wants to preserve fertility, radical trachelectomy can be offered [9].

As for IA2 and IB1 stages, for patients who do not want to preserve fertility, the best alternative is radical hysterectomy class C, by Querleau and Morrow [10] with resection of parametrium at the level of internal iliac artery, which corresponds to the classical Wertheim-Meigs operation, or type III-V Piver-Rutledge, in addition to pelvic lymphadenectomy [9]. For these stages (IA2 and IB1), the sentinel lymph node technique can be proposed to prevent radical lymphadenectomy and risks of associated morbidities (evidence and recommendation 2B for sentinel lymph node). In these stages, if the patient has a clinical contraindication or if she does not accept the surgery, the choice becomes exclusive radiotherapy, using teletherapy supplemented by brachytherapy. Radical surgical procedures can be performed by laparotomy or laparoscopy, including robotic surgery [11].

Surgery as initial treatment is not indicated for stages IB2, IIA1 and IIA2 cancers. The probability of positive margins or other indications for radiotherapy or chemotherapy in these stages is very high, around 80%. The addition of adjuvant therapies to surgery (chemoradiation) increases morbidity, worsening the quality of life of the patient [12].

An important component of the treatment of cervical carcinoma in the early stages is adding radiation therapy in situations at high risk for local or systemic recurrence. Poor prognostic indicators are obtained from surgical specimens and include the following: positive pelvic lymph nodes, parametrial involvement or positive surgical margin. More recently, another category of prognostic indicators was added to clinical practice and applies to patients without any of the cited criteria. These, considered as minor criteria, are: diameter of the primary tumor associated with lymphovascular invasion, or deep invasion of the cervical stroma [6]. The presence of any of the major criteria, or a combination of the Sedlis criteria, is an indication for adjuvant pelvic radiotherapy plus teletherapy associated with brachytherapy in cases of worse prognosis. The addition of concurrent chemotherapy with radiation therapy (cisplatin in weekly doses) for cases with higher risk of recurrence, especially for patients with more than one positive lymph node, showed benefits in terms of overall survival and recurrence-free interval [6].

Brachytherapy

Brachytherapy is a key component of radiotherapy treatment for cervical cancer stages IB and greater [13]. This category of disease represents 60% of cervical cancer cases in developing countries – twice as many as the 30% seen in developed nations [14]. Thus, having access

to high quality brachytherapy is essential for effective disease management. Given the widespread unmet surgical need, disproportionately in LMIC, the therapeutic potential of brachytherapy is of particular significance [14]. The comparison of EBRT followed by radical hysterectomy or standard brachytherapy in stage IB2 to IIB CC patients, failed to show superiority of radical hysterectomy over brachytherapy related to survival free progression and overall survival [15]. In the case of LMIC, CC alone counts for up to 7% of the patients with indications for radiotherapy [16]. Small et al. recently commented on the lack of radiotherapy equipment to meet the cervical burden in LMIC and a high-dose rate (HDR) brachytherapy unit capable of treating roughly 10–12 cases per day [9].

The advantage of brachytherapy comes from its dosimetric benefits, including the ability to deliver a locally high and conformal dose to the site of disease with a rapid dose fall-off, thereby sparing adjacent structures such as the bladder, rectum, sigmoid, and small bowel. Brachytherapy remains unavailable in many countries. Even in countries in which brachytherapy is easily accessible, its use is declining.

HDR brachytherapy versus LDR brachytherapy

When starting the brachytherapy component of treatment, one must first decide on whether to use HDR or LDR brachytherapy. Historically, cervical brachytherapy used exclusively LDR sources. Treatments were delivered over 1–2 fractions, with treatment times of (typically) 1–3 days, requiring prolonged patient immobilization and hospitalization [17]. LDR brachytherapy is delivered at a point A dose rate of < 0.4 Gy/hour, typically using the cesium-137 isotope [17].

Since the early 2000s, there has been increasing adoption and utilization of HDR, as opposed to LDR. Eighty-five percent of respondents to a recent American Brachytherapy Society (ABS) survey reported having HDR at their institution [17].

HDR brachytherapy, a remote afterloading technology, allows a small iridium source attached to the end of a cable to be robotically driven through multiple channels, stopping at predetermined points (dwell positions) for varied lengths of time [17].

HDR brachytherapy is delivered at a point A dose rate of > 12 Gy/hour, primarily using the iridium-192 isotope. The advantages of HDR brachytherapy include the precise positioning of the source, infinitely variable dwell times and dwell positions – allowing for “dose sculpting” – shorter treatment times (minutes versus days), and the protection of health care personnel from radiation exposure. Overall clinical outcomes and toxicities are felt to be similar with both HDR and LDR [17].

A third type of treatment, not commonly used in the United States, is known as Pulsed-Dose Rate (PDR) brachytherapy [17]. This hybrid form of treatment uses an HDR source and remote afterloader to mimic the radiobiologic effects of LDR treatment, which is accomplished by deploying the source for a brief period of time, hourly, over a prolonged treatment delivery period (2–3 days). PDR has potential radiobiologic advantages, but it requires prolonged patient immobilization and hospitalization. PDR remains in use at several key academic centers, but patients treated with this technology represent only a small proportion of all cervical cancer patients who are treated with brachytherapy [17].

Endometrial Cancer

Endometrial cancer (EC) is a leading cause of female cancer in developed countries. It is the fifth most common cancer worldwide in women. In 2015 it is estimated that 54,870 women were diagnosed with and 10,170 died of endometrial cancer [18]. The primary management of endometrial cancer is total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy (TAH-BSO). The role of pelvic and para-aortic lymph node dissection is controversial in the surgical management of endometrial cancer [18]. Adjuvant radiation therapy for endometrial cancer is also controversial but is routinely recommended based upon presence of adverse risk factors such as higher stage, increased depth of myometrial invasion (MMI), higher grade, presence of lymphovascular space invasion (LVSI), increasing age, increasing tumor size, histology, and lymph node positivity [18]. The role of vaginal brachytherapy (VBT) in the post-operative management of endometrial cancer continues to evolve.

In inoperable endometrial cancer, those patients with severe comorbidities or advanced age, radiation therapy remains the only curative option. In the past, LDR brachytherapy with radium-226 was used in combination with external beam radiotherapy (EBRT) [19, 20]. More recently, LDR brachytherapy has been replaced by HDR brachytherapy with iridium-192 after loading [21, 22].

The classification as medically inoperable can be medical comorbidities such as cardiovascular disorders, pulmonary disease, cerebrovascular accidents, venothromboembolic disease, renal disease, or other more rare conditions, including Marfan syndrome, hemophilia, other malignancies, or age. Increasingly, patients are deemed to be medically inoperable because of morbid obesity [23]. This designation may relate to the surgeons' experience in operating on such patients and may be a relative contraindication rather than a strict contraindication.

The use of HDR brachytherapy in the treatment of uterine CC and EC has been increasing worldwide. In developing countries like Brazil, advantages of HDR in comparison to LDR brachytherapy include: outpatient

treatment, potential cost savings, shorter treatment time, elimination of radiation exposure, patient comfort, reduction of the need for general anesthesia, and less chance of applicator displacement; which makes this procedure an excellent treatment option. Despite the radiobiological disadvantages of HDR brachytherapy, the possibility of optimizing dose distribution seems to outweigh the disadvantages [24]. The variation of dwell time with the single stepping source permits an almost infinite variation on the effective source strength and source positions, allowing for greater control of the dose distribution and potentially less morbidity [22]. Although HDR brachytherapy has been used for more than 30 years, there is still no consensus about the optimum fractionation schedule in the treatment of CC [21, 25] and there is a wide variation in its clinical practice, as found by the ABS survey of brachytherapy practice for carcinoma of the cervix in the U.S. The medium HDR brachytherapy dose used in 315 institutions was 29 and 30 Gy for early and advanced cancers, respectively. The median dose per fraction was 6Gy for a median of 5 fractions [21, 26]. Due to the wide variation of treatment schedule in the literature, the ABS formed a committee to issue guidelines specifically for the use of HDR brachytherapy for cervical carcinoma and published its recommendations [22]. On this article, the ABS has suggested tables for combining the EBRT with HDR brachytherapy for patients with early and advanced stages of disease; however, the authors advise that the schedules suggested have not been thoroughly tested clinically.

According to Pellizzon [27], vaginal recurrence of EC is a risk, particularly in patients who do not receive adjuvant radiotherapy. For low risk endometrial patients that recur, the vagina is the sole site of failure in 30–50% of patients, and the most common location of recurrence is at the vaginal apex, with a relative frequency of 4:1.

Strategies to combat the growing CC burden in LMIC must include context-specific consideration of radiotherapy delivery in limited resource environments. As Suneja et al. [26] have demonstrated, CC standards of care need to be adapted to accommodate the unique circumstances of individual countries in order to maximize efficacy [28]. In their recent publication, Suneja et al. [26] adapted the ABS guidelines to address brachytherapy delivery in minimal resource settings [28]. A significant challenge that many LMIC face is the lack of access to advanced imaging technology. Such is the case in Rwanda, where the majority of stage IB to III CC patients are unable to undergo staging CT scans, due to the small number of scanners, expense and lengthy turnaround time. Importantly, Suneja et al. [26] take note of this barrier, advocating that effective planning and treatment administration can be accomplished with such constraints. The paper includes extensive recommendations for how to approach aspects such as treatment fields, planning and applicator placement

without this imaging, such as using bony landmarks, prescribing to points of interest and using fixed applicator configurations with a plan library or radioopaque applicators [29].

Brachytherapy alone in limited resource settings

In 1915, Kelly and Burnham [28] published a study of 213 cervical and vaginal cancer patients treated with surgery and brachytherapy, or with brachytherapy alone [28]. Of the 203 patients treated with brachytherapy alone, 4 were considered operable and 199 were considered inoperable. All 4 operable patients, and 53 of the inoperable patients were considered cured following treatment, with no evidence of disease on palpation or curettage. Follow up intervals ranged from 6 years to 6 months, with 29 patients without disease at 1 year. Moreover, 109 patients experienced improvement of symptom management and reduction in tumor burden [30]. Kelly and Burnham [28] concluded that this improvement alone, regardless of cure, justified this application of radiotherapy in cervical and vaginal cancer.

Hamberger et al. [31] reported results from a study of 151 CC patients treated with brachytherapy alone. 5 year overall survival rates of 100, 96 and 86% were achieved for patients with stage IA, IB small volume and IB disease respectively [32]. Regional recurrences occurred in 7 patients, while only one distant metastasis was observed. Hamberger et al. [31] proposed that brachytherapy alone was capable of covering an anatomical area equivalent to radical hysterectomy, and that the addition of EBRT would only increase the irradiated region and subsequent risk of fibrosis [32]. They argued that given the low rates of observed failure, brachytherapy alone was justified in Stage I disease.

According to the American Society of Clinical Oncology's 2016 resource stratified clinical practice guidelines, areas with brachytherapy but no EBRT should be classified as equivalent to a "Basic" level of radiotherapy, defined as unavailable radiation treatment [33]. Machine wear and tear, financial constraints and infrastructural capacity are all potent drivers of such a scenario and are not infrequent in LMIC. Brachytherapy alone, with low dose cis-platinum chemotherapy followed by radical hysterectomy, remains as only low evidence, weak recommendation for IB2 and IIA2 disease [33].

The implementation of brachytherapy is not without limitations. The technology requires significant safety and maintenance considerations. As decaying radioactive sources, brachytherapy units must not only be stored appropriately, but also replaced over time. Operators must therefore be extensively trained in both operation and upkeep of units in order to ensure treatment efficacy and safety. Nandwana et al. [30] demonstrated the ability of cobalt-60 to meet the necessary qualifications as an

intracavitary radiotherapy source under the International Commission on Radiation Units guidelines [30]. Thus, cobalt-60 could be considered as an alternative to iridium-192 in limited resource settings in order to decrease the frequency of source exchange and potential customs complications.

CC treatment in the developing world

The majority of patients with CC in the developing world present with an advanced stage of disease, with limited access to adequate treatment resulting in high mortality rates for these women.

Fractionated HDR brachytherapy has a potential to reduce the incidence of late complications caused by high doses delivered by intracavitary brachytherapy to rectum and bladder. Despite its radiobiological disadvantages mentioned by Eifel [24], the possibility of optimizing dose distribution and the lesser chance of applicator displacement seem to outweigh these disadvantages. Furthermore, the variation of dwell time with the single stepping source permits an almost infinite variation on the effective source strength and source positions, which allows for greater control of dose distribution and potentially less morbidity [18].

No data in the literature show a higher incidence of late complications in patients with CC treated with HDR brachytherapy compared with those treated with LDR. The incidences of lower 5-year rectal complications in patients from the HDR group were probably the result of the relatively low dose delivered to the rectum with the HDR brachytherapy fractionation. In LDR brachytherapy, the total rectal dose is commonly limited to 70 Gy [18]. The optimization of HDR brachytherapy can be further improved with 3D CT or MRI imaging to increase the delivered dose to the target volume, while minimizing the dose to the adjacent normal tissues [18].

Conclusion

Brachytherapy is considered a safe technique for patients with cervical and endometrial cancer and with very satisfactory results of regression and even tumor healing and with less toxicity to adjacent normal tissues.

Abbreviations

ABS: American Brachytherapy Society; BSO: Bilateral Salpingo – Oophorectomy; CC: Cervical Cancer; CT: Computer Tomography; EBRT: External Beam Radiotherapy; EC: Endometrial Cancer; Gy: Gray; HDR: High Dose Rate; LDR: Low Dose Rate; LMIC: Low and middle income countries; LVS: Lymphovascular Space; MM: Myometrial Invasion; MRI: Magnetic Resonance Imaging; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; PDR: Pulsed Dose Rate; TAH: Total Abdominal Hysterectomy; US: Ultrasonography; VBT: Vaginal Brachytherapy

Acknowledgements

Antonio Cassio Assis Pellizzon and Fabian Friedrich by correction of the manuscript.

Funding

There was no funding provided for this study.

Availability of data and materials

The data that support the findings of this study are available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Authors' contributions

MU, MD was responsible for the research and writing of this manuscript. FF, MD, PhD was responsible for the research and revision of this manuscript. ACAP, MD; PhD was responsible for the revision of this manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

Not Applicable.

Consent for publication

I, Mari Uyeda give my consent for publishing the literature review entitled: High Dose Rate (HDR) brachytherapy in the Gynecological Cancer: a literature review.

I, Fabian Friedrich give my consent for publishing the literature review entitled: High Dose Rate (HDR) brachytherapy in the Gynecological Cancer: a literature review.

I, Antonio Cassio Assis Pellizzon, MD; PhD give my consent for publishing the literature review entitled: High Dose Rate (HDR) brachytherapy in the Gynecological Cancer: a literature review.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹AC Camargo Cancer Center, Tamandaré St, 753 - Liberdade, São Paulo 01509-020, Brazil. ²Department of Radiotherapy of the Hospital AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil. ³Health of the Municipality of Blumenau - Dois de Setembro St, Itoupava Norte, Blumenau, SC 89052-001, Brazil. ⁴Health of the Municipality of Blumenau, Blumenau, Santa Catarina, Brazil.

Received: 11 September 2018 Accepted: 2 December 2018

Published online: 14 December 2018

References

- Estevés SCB, Oliveira ACZ, Feijó LFA. Braquiterapia de Alta Taxa de Dose no Brasil. *Radiol Bras*. 2004;37(5):337–41.
- Bailey HH, Chuang LT, DuPont NC, Eng C, Foxhall LE, Merrill JK, Wollins DS, Blanke CD. American society of clinical oncology statement: human papillomavirus vaccination for cancer prevention. *J Clin Oncol*. 2016;34:1803–12.
- Tewari KS, Monk BJ. Invasive cervical cancer. In: DiSaia PJ, Creasman WT, editors. *Clinical gynecologic oncology*. 8th ed. Philadelphia: Mosby; 2012.
- Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol*. 2017;25:2952–65.
- Bosch FX, Broker TR, Forman D. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31:11–31.
- Sadalla JC, Andrade JM, Gente MLND, Barakat EC. Cervical cancer: what's new? *Rev Assoc Med Bras*. 2015;61(6):536–42.
- Kato T, Takashima A, Kasamatsu T, Nakamura K, Mizusawa J, Nakanishi T, et al. Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-a). *Gynecol Oncol*. 2015;137(1):34–9.
- Halaska MJ, Robova H, Pluta M, Rob L. The role of trachelectomy in cervical cancer. *E Cancer Medical Science*. 2015;9:506.
- Small W Jr, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Hartkenrider MM, Jhingran A, Kitchener HC, Milleskín LR, Viswanathan AN, Gaffney DK. Cervical Cancer: A Global Health Crisis. *Cancer*. 2017;123(13):2404–12.
- Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):297–303.
- Petsuksiri J, Chansilpa Y, Therasakwicha S, Suntompong N, Thephamongkhon K, Dankulchai P, et al. Treatment options in bulky stage IB cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(6):1153–62.
- Minig L, Patrono MG, Romero N, Rodríguez Moreno JF, García-Donas J. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage IB2- IIB. *World J Clin Oncol*. 2014;5(2):86–92.
- LaVigne AW, Friedman SB, Randall TC, Trimble EL, Viswanathan AN. Cervical cancer in low and middle income countries: addressing barriers to radiotherapy delivery. *Gynecologic Oncology Reports*. 2017;22:16–20.
- IAEA. Inequity in Cancer Care: A Global Perspective. 2011.
- Cetina L, González-Enciso A, Cantú D, Coronel J, Pérez-Montiel D, Hinojosa J, Serrano A, Rivera L, Poltevin A, Mota A, Trejo E, Montalvo G, Muñoz D, Robles-Flores J, De La Garza J, Chanona J, Jiménez-Lima R, Wegman T, Dueñas-González A. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: a randomized, phase III study in IB2-IIB cervical cancer patients. *Ann Oncol*. 2013;24:2043–7.
- Zubizarreta EH, Fidarova E, Healy B, Rosenblatt E. Need for radiotherapy in low and middle income countries - the silent crisis continues. *Clin Oncol*. 2015;27:107–14.
- Banerjee R, Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. *Int J Women's Health*. 2014;6:555–64.
- Sabater S, Andres I, Hombría VL, Berenguer R, Sevillano M, Jimenez EJ, Rovira A, Arenas M. Vaginal cuff brachytherapy in endometrial cancer - a technically easy treatment? *Cancer Manag Res*. 2017;9:351–62.
- Chao CK, Grigsby PW, Perez CA, Carmel HM, Kao MS, Galakatos AE, et al. Brachytherapy-related complications for medically inoperable stage I endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:37–42.
- Kucera H, Sagl R, Skodler W, Weghaupt K. Afterloading short-term irradiation of inoperable uterine cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1986;46:515–9.
- Nag S, Erickson B, Thomadsen B, et al. The American brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:201–21.
- Schwarz JK, Beriwal S, Esthappan J, Erickson B, Feltmate C, Fyles A, Gaffney D, Jones E, Klopp A, Small W Jr, Thomadsen B, Yashar C, Viswanathan A. Consensus statement for brachytherapy for the treatment of medically inoperable endometrial cancer. *Brachytherapy*. 2015;14:587e599.
- Petereit DG, Pearcey R. Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: is there an optimal fractionation schedule? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:359–66.
- Eifel PJ. High-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix: high tech or high risk? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24:383–6.
- Ferrigno R, Novaes PERS, Pellizzon ACA, Maia MAC, Fogaroli RC, Gentil AC, Salvajoli JV. High-Dose-Rate Brachytherapy In The Treatment Of Uterine Cervix Cancer. Analysis Of Dose Effectiveness And Late Complications. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2000;50:1123–35.
- Suneja G, Brown D, Chang A, Erickson B, Fidarova E, Grover S, Mahantshetty U, Nag S, Narayan K, Bvochora-Nsingo M, Viegas C, Viswanathan AN, Lin MY, Gaffney D. American brachytherapy society: brachytherapy treatment recommendations for locally advanced cervix cancer for low-income and middle-income countries. *Brachytherapy*. 2017;16:85–94.
- Pellizzon ACA, Mizlari M, Fogaroli R, Soares C, Baraldi H. Vault high dose rate brachytherapy for low to intermediate risk endometrial adenocarcinoma completely resected. *Int J Cancer (Radiat Oncol Invest)*. 2002;96(Suppl):105–8.
- Kelly HA, Burnam CF. Radium in the treatment of carcinomas of the cervix uteri and vagina. *JAMA*. 1915;15:1874–8.
- Chuang LT, Temin S, Camacho R, Feldman S, Gultekin M, Gupta V, Horton S, Jacob G, Kidd EA, Lishimpi K, Nakisige C, Nam J-H, Sheung NY, Small W, Thomas G, Berek JS. Management and care of women with invasive cervical cancer. American Society of Clinical Oncology resource-stratified clinical practice guideline. *J Global Oncol*. 2016;2:311–40.
- Nandwana U, Rathore N, Gupta S, Shukla A, Kumar S, Intodia K, Chand Bana P, Jain A. Cobalt-60 is a logical, economical and comparable alternative to Ir-192: analysis and institutional experience from western India. *South African J Gynaecol Oncol*. 2015;7:60–3.
- Hamberger A, Fletcher G, Wharton J. Results of treatment of early stage I carcinoma of the uterine cervix with intracavitary radium alone. *Cancer*. 1978;41:980–5.
- Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Cervical cancer, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13:395–404.
- Ferrigno R, Nishimoto IN, Novaes PERS, Pellizzon ACA, Maia MAC, Fogaroli RC, Salvajoli JV. Comparison Of Low And High Dose Rate Brachytherapy In The Treatment Of Uterine Cervix Cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2005;62:1108–16.

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



RESOLUÇÃO 466/12 CNS/MS

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA E/OU DO RESPONSÁVEL LEGAL

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

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Implementação do protocolo assistencial de analgesia em Braquiterapia Ginecológica
2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Antonio Cássio Assis Pellizzon.
3. PESQUISADORES ENVOLVIDOS: Mari Uyeda, Nutricionista, Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade São Francisco USF, campus Bragança Paulista.
DURAÇÃO DA PESQUISA: 38 meses.

III - INFORMAÇÕES À PARTICIPANTE

O senhor(a) está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa “Implementação do protocolo assistencial de analgesia em Braquiterapia Ginecológica” que será realizada no A.C. Camargo Cancer Center.

Este convite é realizado às pacientes que apresentem diagnóstico de tumores de colo de útero e que farão braquiterapia como uma parte do tratamento da doença.

IV – OBJETIVOS DA PESQUISA

A pesquisa tem o objetivo de avaliar e quantificar (de 0 a 10) a dor e se poderá diminuir a necessidade de anestésias com a introdução de um protocolo assistencial de analgesia em braquiterapia ginecológica para diminuição da dor e desconforto durante o procedimento de braquiterapia ginecológica.

V- JUSTIFICATIVA PARA A PROPOSTA DA PESQUISA

Para podermos controlar a dor em pacientes que fazem a braquiterapia de alta taxa de dose usando analgesia ainda não existe um modelo usado mundialmente. Sendo assim, faz-se necessário uma implementação de protocolo assistencial de analgesia em braquiterapia ginecológica.

VI – DESENHO DA PESQUISA

Estudo prospectivo (onde as pessoas são seguidas da causa para o efeito, acompanhando o processo a ser pesquisado), randomizado duplo cego (onde a pessoa a ser examinada e o pesquisador

Rúbrica do
pesquisador
responsável:

Rúbrica do
participante:

não sabem o que está sendo utilizado como variável em um dado momento), unicêntrico (somente sendo realizado este estudo no A.C.Camargo Cancer Center), que será desenvolvido no Departamento de Radioterapia do A.C.Camargo Cancer Center. Esse estudo terá duração de 38 meses.

VII – DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Todo o projeto será seguido pela Nutricionista Mari Uyeda. Será perguntado em um questionário a numeração para a dor durante as quatro sessões de braquiterapia, e avaliando a necessidade de administração de medicação para diminuir a dor para realização do procedimento braquiterápico a cada sessão a que se for submetido.

A sua participação no estudo não implicará em nenhum custo para você ou convênios.

VIII - DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS DECORRENTES DO PROCEDIMENTO

Os riscos envolvidos estão relacionados à quebra de sigilo dos participantes de pesquisa. Existe ainda o desconforto em responder às questões referentes à pesquisa, pois trata-se de questões que envolvem aspectos ginecológicos e íntimos das pacientes.

IX - BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS

Os resultados obtidos nesse estudo poderão beneficiar as pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino e que apresentam a necessidade de realização de braquiterapia de alta taxa de dose e que apresentam dor em intensidade moderada ou alta, para que seja realizado procedimento de analgesia nessas pacientes.

X - CONFIDENCIALIDADE

O sigilo das suas informações será mantido. A identidade dos pacientes será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e da Comissão de Ética terão acesso aos registros.

A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se do estudo a qualquer momento. Sua recusa ou desistência não irá prejudicar o tratamento.

Qualquer dúvida sobre o estudo, você poderá entrar em contato com Mari Uyeda, no telefone (19) 99992-6400. Se o pesquisador principal não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do Hospital A C Camargo – SP, pelo telefone 2189-5020.

XI - DANOS RELACIONADOS À PESQUISA

Qualquer dano resultante da sua participação no estudo será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que você tem direito. Ao assinar este formulário de consentimento você não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais.

XII - ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

O pesquisador e a equipe envolvida na pesquisa se comprometem a dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo. **TELEFONES PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS, REAÇÕES ADVERSAS OU QUALQUER DÚVIDA SOBRE O ESTUDO:** (011) 2189-5000 – ramais: 5104, 5105, entrar em contato com Antonio Cássio Assis Pellizzon.

XIII. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Em qualquer ocasião e a qualquer tempo, você terá o direito de acesso às informações e resultados obtidos com a utilização de seus dados e informações cedidas em questionário. Esta pesquisa poderá ser interrompida durante a sua realização e após o aval do CEP da instituição, em casos onde: a) O pesquisador responsável decida que algum motivo ou situação possa por em risco a segurança do participante ou; b) O CEP julgue que o estudo esteja sendo conduzido de maneira inaceitável.

XIV. QUEM DEVO CONTATAREM CASO DE DÚVIDAS:

Pesquisador Responsável: Dr. Antonio Cassio Assis Pellizzon.

Departamento de Radioterapia do A.C.Camargo Cancer Center - São Paulo.

Telefones para contato: (11) 2189-5000 ramais 5104 / 5105.

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente 211 – Liberdade – São Paulo.

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center pelo telefone (11) 2189-5000, ramal 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas.

Rúbrica do
pesquisador

Rúbrica do
participante:

Este documento será elaborado em 2 (duas) vias. O (a) senhor (a) receberá uma das vias originais e a outra será arquivada pelo pesquisador em seu arquivo de pesquisa.

Eu, _____ declaro ter lido, compreendido e discutido o conteúdo do presente Termo de Consentimento e **concordo em participar desse estudo de forma livre e esclarecida** autorizando os procedimentos acima relacionados:

Assinatura do participante ou responsável
legal

Assinatura do responsável pela pesquisa
(Antonio Cássio Assis Pellizzon)

Rúbrica do
pesquisador

Rúbrica do
participante:

Apêndice 2 - Questionário para avaliação dos efeitos colaterais da braquiterapia ginecológica.

Data: ____/____/____
Nome: _____
RGH: _____ Data de Nascimento ____/____/____ Idade: _____
Categoria: ☐ SUS ☐ Convênio
Diagnóstico Primário: _____
Estado Civil: _____ N° de Filhos: _____
Cirurgia Prévia: Sim ☐ Qual? _____ Não ☐
Hipertensão: Sim ☐ Não ☐ Diabete: Sim ☐ Não ☐ Tabagismo: Sim ☐ Não ☐ IMC: _____
Utiliza alguma medicação diariamente? Não ☐ Sim ☐
Quais? _____
Quimioterapia: Sim ☐ Não ☐
Teleterapia: Sim ☐ N° sessões _____ Não ☐ Dose total: _____
HDR: Cúpula ☐ Completa ☐ N° Frações: _____ Dose total: _____

AVALIAÇÃO DA DOR



	Sentiu dor durante a Aplicação? Sim ou Não	Se sim dê uma nota a sua dor de 0 a 10	Protocolo de Analgesia
1º Fração			
2º Fração			
3º Fração			
4º Fração			