

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Renata Maria de Sousa Lima

**AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL EM PACIENTES  
QUE TIVERAM MENOPAUSA INDUZIDA PELO TRATAMENTO DE CÂNCER DE  
COLO DE ÚTERO E O IMPACTO EM DESFECHOS CLÍNICOS E NA QUALIDADE  
DE VIDA DESSAS PACIENTES**

Belo Horizonte/MG

2022

Renata Maria de Sousa Lima

**AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL EM PACIENTES QUE TIVERAM MENOPAUSA INDUZIDA PELO TRATAMENTO DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO E O IMPACTO EM DESFECHOS CLÍNICOS E NA QUALIDADE DE VIDA DESSAS PACIENTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora:  
Profa. Dra. Angélica Nogueira Rodrigues

Belo Horizonte/MG  
2022

L732a Lima, Renata Maria de Sousa.  
Avaliação da frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes. [recursos eletrônicos]. / Renata Maria de Sousa Lima. - - Belo Horizonte: 2022.  
108 f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions

Orientador(a): Angélica Nogueira Rodrigues.  
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.  
Dissertação (Mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neoplasias do Colo do Útero. 2. Menopausa. 3. Terapia de Reposição Hormonal. 4. Qualidade de Vida. 5. Estudos Retrospectivos. 6. Estudo Observacional. 7. Dissertação Acadêmica. I. Rodrigues, Angélica Nogueira. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WP 480

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

### **Reitora**

Professora Sandra Regina Goulart Almeida

### **Vice-Reitor**

Professor Alessandro Fernandes Moreira

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Professora Isabela Almeida Pordeus

### **Pró-Reitor de Pesquisa**

Professor Fernando Marcos dos Reis

### **Diretora da Faculdade de Medicina**

Professora Alamanda Kfoury Pereira

### **Vice-Diretora da Faculdade de Medicina**

Professora Cristina Gonçalves Alvim

### **Coordenador do Centro de Pós-Graduação**

Professor Tarcizo Afonso Nunes

### **Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação**

Professora. Eli Iola Gurgel Andrade

### **Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Professora Eliana Viana Mancuzo

### **Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

### **Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Professora Luciana Costa Faria

### **Membros do Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Professora Cláudia Alves Couto

Professora Gilda Aparecida Ferreira

Professora Karina Braga Gomes Borges

Professora Luciana Costa Faria

Professora Luciana Diniz Silva

Professora Melissa Orlandin Premaor

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

### ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 17:00 horas do dia vinte e quatro de outubro de dois mil e vinte e dois, sala 062, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **RENATA MARIA DE SOUSA LIMA**, número de registro 2020661963, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO. A presidência da sessão coube à professora Angélica Nogueira Rodrigues, Orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Angélica Nogueira Rodrigues - Orientadora (UFMG), Agnaldo Lopes da Silva Filho (UFMG) e Eduardo Batista Cândido (UFMG). Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: **AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL EM PACIENTES QUE TIVERAM MENOPAUSA INDUZIDA PRECOCEMENTE PELO TRATAMENTO DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO E O IMPACTO EM DESFECHOS CLÍNICOS E NA QUALIDADE DE VIDA DESSAS PACIENTES**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 24 de outubro de 2022.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Agnaldo Lopes da Silva Filho, Professor do Magistério Superior**, em 25/10/2022, às 10:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Batista Candido, Professor do Magistério Superior**, em 25/10/2022, às 11:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Angélica Nogueira Rodrigues, Professora do Magistério Superior**, em 30/01/2023, às 15:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1844974** e o código CRC **BF807D9B**.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Dra. Angélica Nogueira Rodrigues pela dedicação, tempo e ensinamentos durante a realização deste trabalho. Seu engajamento no cuidado da paciente oncológica é uma inspiração!

Agradeço ao meu marido Gustavo, que embarca junto em todos os meus projetos; à minha filha Maria Luísa fonte de amor diário; aos meus pais, pela presença e confiança.

Agradeço ao Dr. Maurício Bechara Noviello, Dra. Maria Nunes Álvares, Dr. Admário Silva Santos Filho, Dr. Flávio Silva Brandão por acolherem esta pesquisa.

Agradeço a todos que de alguma forma participaram, seja com ajuda na parte burocrática, na coleta dos dados, ou com incentivo, em especial à Dra. Carolina Martins Vieira e à Fernanda Coelho de Miranda Jorge Oliveira.

Agradeço às pacientes, que em nenhum momento hesitaram em participar desta pesquisa, e que me fazem buscar sempre uma melhor assistência na Oncologia.

À Deus pela saúde e proteção.

## RESUMO

O câncer do colo do útero (CCU), uma doença passível de prevenção, pode afetar mulheres adultas de todas as idades, com a idade mediana de diagnóstico de 47 anos, no Brasil. Mais de cinquenta por cento das pacientes com câncer do colo do útero estão na pré-menopausa ao diagnóstico e o tratamento oncológico induz a menopausa. **Objetivo:** Este estudo buscou avaliar a frequência da terapia de reposição hormonal (TRH) nas pacientes com a menopausa induzida pelo tratamento do CCU e o impacto em desfechos clínicos, sociais e na qualidade de vida dessas mulheres. **Métodos:** Estudo de coorte observacional, retrospectivo, realizado em três instituições públicas de saúde brasileiras, de fevereiro a dezembro de 2021. Foram selecionadas e entrevistadas mulheres de 18 a 50 anos, diagnosticadas com CCU e com a menopausa induzida após o tratamento. **Resultados:** Cento e trinta pacientes foram incluídas, idade mediana de 40 anos, diagnóstico de CCU entre 19-49 anos. Do total, 44 pacientes, 33% da coorte, foram orientadas sobre os sintomas da menopausa, 23,1% sobre TRH e apenas 20,8% receberam TRH. A análise dos dados, por meio do teste do qui-quadrado de Fisher ou Pearson, mostrou que idade mais precoce e maior escolaridade estiveram associadas a maior probabilidade de receber TRH ( $p=0,021$  e  $0,001$ , respectivamente). Outro dado importante, do ponto de vista social, é o retorno ao trabalho após o tratamento, pois a grande maioria das mulheres com diagnóstico de CCU faz parte da população economicamente ativa. Cinquenta e duas pacientes (40%) não retornaram ao trabalho anterior até um ano após o término do tratamento. Sobre a qualidade de vida, pacientes que receberam a TRH apresentaram melhor escore de saúde global que pacientes que não receberam (75,93 x 64,89, respectivamente). **Conclusão:** Uma pequena porcentagem de sobreviventes do CCU recebe informações adequadas sobre menopausa e TRH, e uma proporção menor recebe a TRH, uma prescrição segura neste contexto clínico, quanto aos resultados oncológicos. Esses dados mostram a necessidade de atenção a essas jovens que apresentam menopausa decorrente do tratamento e reforçam a importância das orientações de sobrevivência para pacientes com câncer do colo do útero.

**Palavras-chave:** Câncer do colo do útero; menopausa induzida; terapia de reposição hormonal

## ABSTRACT

Cervical cancer (CC), a preventable disease, can affect adult women of all ages, with a median age of diagnosis of 47 years in Brazil. More than fifty percent of patients with CC are premenopausal at diagnosis and cancer treatment induces menopause. **Objective:** The aim of this study was to evaluate hormone replacement therapy (HRT) prescription in patients with induced menopause due to CC treatment and menopausal impact on clinical, social and quality of life outcomes. **Methods:** Observational, retrospective cohort study, carried out at three Brazilian public health institutions, from February to December 2021. Women aged 18 to 50 years, diagnosed with CC and with menopause onset after treatment were selected and interviewed. **Results:** One hundred and thirty patients were included, median age 40 years, CC diagnosis between 19-49 years. 44 patients, 33% of the cohort, had been advised about menopause symptoms, 23.1% about HRT, and only 20.8% received HRT. Data analysis, using Fisher's or Pearson's chi square test, has shown that earlier age and higher education were associated with a greater probability of receiving HRT ( $p=0.021$  and  $0.001$ , respectively). Other important data, from a social point of view, is the return to work after treatment, because the vast majority of women with CC diagnosis are part of the economically active population. 52 patients (40%) did not return to their previous work until one year after the end of treatment. Regarding quality of life, patients who received HRT had a better global health score than patients who did not (75.93 vs. 64.89, respectively). **Conclusion:** A small percentage of CC survivors receive adequate information about menopause and HRT, and a smaller proportion receive HRT, a safe prescription in this clinical context, regarding oncologic outcomes. These data show the need for attention to these young women who have menopause arising from treatment, and reinforce the importance for survivorship guidelines for CC patients.

**Keywords:** Cervical cancer; induced menopause; hormone replacement therapy

## LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

Figura 1: Número estimado de novos casos de câncer em mulheres (2020) .....	12
Figura 2: Número estimado de mortes por câncer em mulheres (2020) .....	13
Figura 3: Número estimado de novos casos de câncer de colo de útero (2020) ....	13
Figura 4: Os dez tipos de câncer mais incidentes no Brasil .....	14
Figura 5: Incidência de CCU no Brasil para 2020 .....	15
Figura 6: Taxas de mortalidade por CCU, ajustadas por idade pela população mundial, por 100 mil mulheres. Brasil e unidades da federação do Brasil, 2020 .....	16
Quadro 1: Estadiamento TNM - AJCC/UICC/FIGO - Avaliação tumoral .....	20
Quadro 2: Estadiamento TNM - AJCC/UICC/FIGO - Avaliação linfonodal .....	21
Quadro 3: Estadiamento TNM - AJCC/UICC/FIGO - Avaliação de metástases .....	21
Quadro 4: Estadiamento TNM - AJCC/UICC - Agrupamento TNM .....	22
Quadro 5: Critérios de Sedlis .....	25
Tabela 1: Distribuição da amostra segundo as variáveis demográficas e clínicas da pesquisa .....	40
Tabela 2: Avaliação dos escores referentes às variáveis clínicas e demográficas por grupo de reposição hormonal .....	43
Tabela 3: Avaliação dos escores referentes às variáveis clínicas e demográficas por grupo de questão sobre a menopausa .....	45
Tabela 4: Caracterização da amostra total segundo as variáveis QLQ-C30 .....	48
Tabela 5: Avaliação dos escores referentes às variáveis do QLC-C30 por grupo de TRH .....	49
Tabela 6: Avaliação dos escores referentes às variáveis EORTC QLQ-CX24 .....	50
Tabela 7: Caracterização da amostra total segundo as variáveis EORTC QLQ-CX24 .....	52
Tabela 8: Avaliação dos escores referentes às variáveis QLQ-CX24 por grupo de características demográficas e clínicas .....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BLS	Biópsia de Linfonodo Sentinela
CC	<i>Cervical cancer</i>
CCU	Câncer do Colo do Útero
CEM	Centro de Especialidades Médicas
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
EC	Estadio Clínico
EORTC	Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer
EUA	Estados Unidos da América
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
HC/UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPV	<i>Human papillomavirus</i>
ITC	Células Tumorais Individuais
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer - José Alencar Gomes da Silva
MS	Ministério da Saúde
NAMS	<i>North American Menopause Society</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância Magnética
RT	Radioterapia

SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Result</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNM	<i>Tumor / Nodal / Metastasis</i>
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
UICC	União Internacional Contra o Câncer
WHO	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO .....	12
1.2 FATORES DE RISCO .....	16
1.3 PREVENÇÃO .....	17
1.4 DIAGNÓSTICO .....	19
1.5 ESTADIAMENTO .....	20
1.6 TRATAMENTO .....	24
1.7 MENOPAUSA / TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL .....	26
1.8 QUALIDADE DE VIDA .....	28
<b>2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS</b> .....	<b>29</b>
<b>3 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>30</b>
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>31</b>
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO .....	31
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	31
<b>5 METODOLOGIA</b> .....	<b>31</b>
5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	32
<b>5.1.1 Critérios de Inclusão</b> .....	<b>32</b>
<b>5.1.2 Critérios de Exclusão</b> .....	<b>32</b>
5.2 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO .....	33
5.3 QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA .....	34
<b>5.3.1 Questionário para avaliação da qualidade de vida relacionado à saúde - EORTC QLQ-C30</b> .....	<b>35</b>
<b>5.3.2 Questionário para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde específico para o câncer do colo do útero – EORTC QLQ-CX24</b> .....	<b>36</b>

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	37
<b>6 RESULTADOS .....</b>	<b>38</b>
6.1 ANÁLISE DESCRITIVA: DADOS GERAIS DOS PACIENTES .....	38
6.2 ANÁLISE DE MEDIDAS DESCRITIVAS E BIVARIADA .....	42
6.2.1 Análise bivariada nas demográficas .....	43
6.2.2 Análise bivariada das variáveis demográficas clínicas e Questionários do EORTC .....	46
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>53</b>
<b>8 CONCLUSÕES .....</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>57</b>
<b>ANEXO A - EORTC QLQ-C30 .....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO B - EORTC QLQ-CX24 .....</b>	<b>71</b>
<b>APÊNDICE A – Artigo .....</b>	<b>74</b>
<b>APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da Santa Casa - Centro de Especialidades Médicas (CEM) .....</b>	<b>86</b>
<b>APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da Santa Casa - Oncologia.....</b>	<b>90</b>
<b>APÊNDICE D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Hospital da Baleia .....</b>	<b>94</b>
<b>APÊNDICE E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Hospital das Clínicas (HC/UFMG) .....</b>	<b>98</b>
<b>APÊNDICE F - Questionário Inicial – Ficha de levantamento de dados .....</b>	<b>103</b>

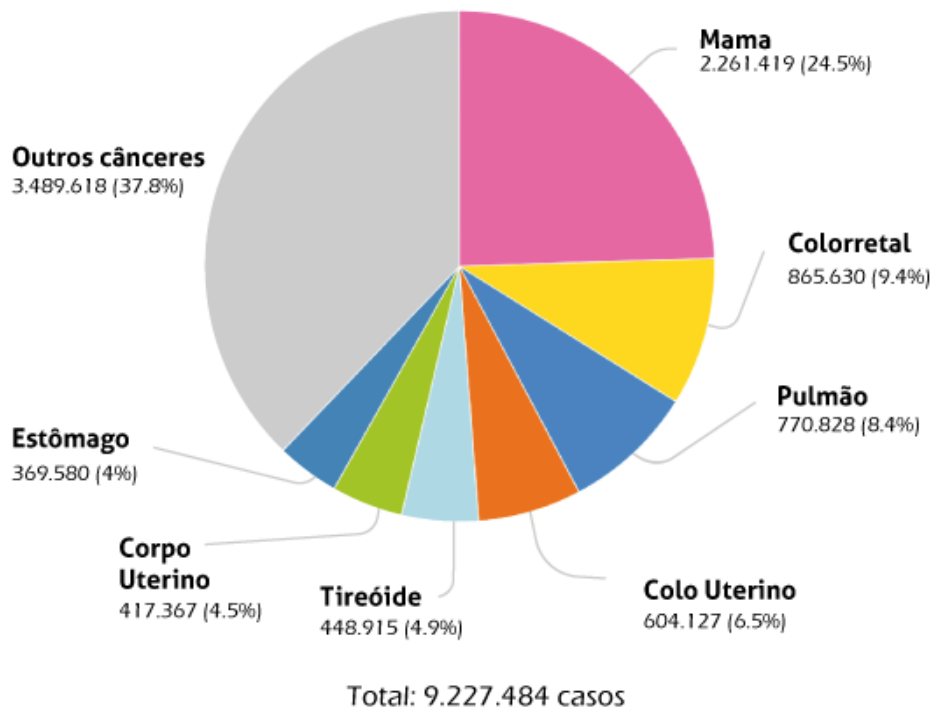
## 1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU) é ainda um importante problema de saúde pública mundial, apesar de ser uma doença passível de prevenção. Essa dissertação abordará o CCU de forma global, falando da epidemiologia, fatores de risco, prevenção, diagnóstico, estadiamento, tratamento, as consequências terapêuticas e qualidade de vida. Como objetivo principal, buscou avaliar a frequência da realização da terapia de reposição hormonal (TRH) nas pacientes com a menopausa induzida precocemente pelo tratamento do CCU.

### 1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

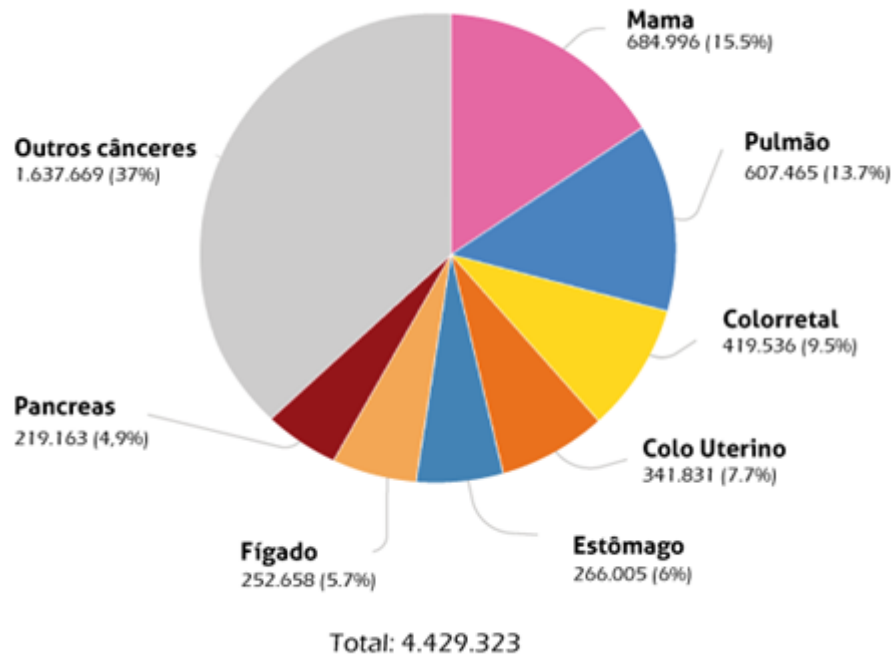
Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o CCU ocupa o 4º lugar em incidência nas mulheres, com a expectativa de aproximadamente 600 mil novos casos e com mais de 340 mil mortes anuais no mundo<sup>1</sup>.

Figura 1: Número estimado de novos casos de câncer em mulheres (2020)



Fonte: elaborado pela autora, base WHO - IARC, Cancer toda

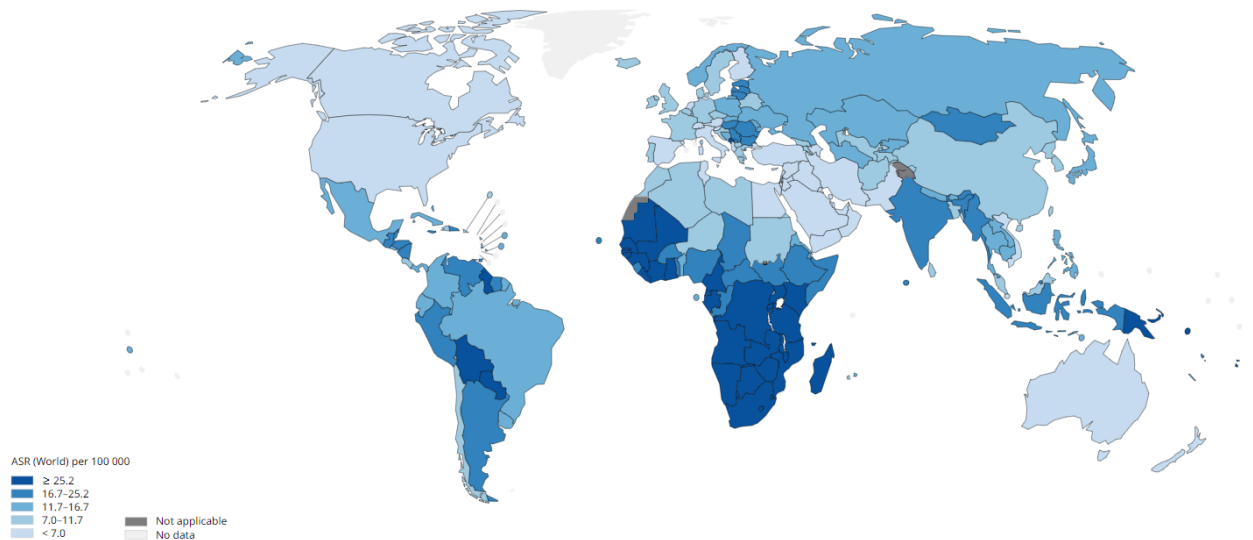
Figura 2: Número estimado de mortes por câncer em mulheres (2020)



Fonte: elaborado pela autora, base WHO - IARC, Cancer today

Cerca de 85% dos casos de CCU são diagnosticados em países de baixo ou médio desenvolvimento, com maiores taxas de incidência na América Latina, Caribe, África subsaariana e sul e sudeste da Ásia, conforme dados publicados pelo GLOBOCAN<sup>1</sup>.

Figura 3: Número estimado de novos casos de câncer de colo de útero (2020)



Fonte: WHO - IARC, Cancer today. Reprodução autorizada.

O CCU é uma doença que também afeta os países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, segundo dados estatísticos de 2015-2019 do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), a taxa de incidência em 2019 foi de 6,4 mulheres para cada 100 mil habitantes, com um total de aproximadamente 31 mil novos casos, sendo 50% diagnosticados em mulheres com menos de 50 anos de idade<sup>2,3</sup>. A mortalidade gira em torno de 20.000 mortes - 2,2 mulheres para cada 100 mil habitantes, conforme estimativas de 2016-2020<sup>4</sup>.

No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número de novos casos de CCU estimados para o triênio 2020-2022 é de 16.590, com um risco estimado de 15,43 casos para cada 100 mil mulheres, e é o terceiro mais incidente nas mulheres no país, após o câncer de mama e colorretal.

Figura 4: Os dez tipos de câncer mais incidentes no Brasil

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma\*

Homens			Mulheres		
Localização Primária	Casos	%	Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%	Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%	Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%	Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%	Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%	Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%	Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%	Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%	Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%	Sistema nervoso central	5.220	2,3%

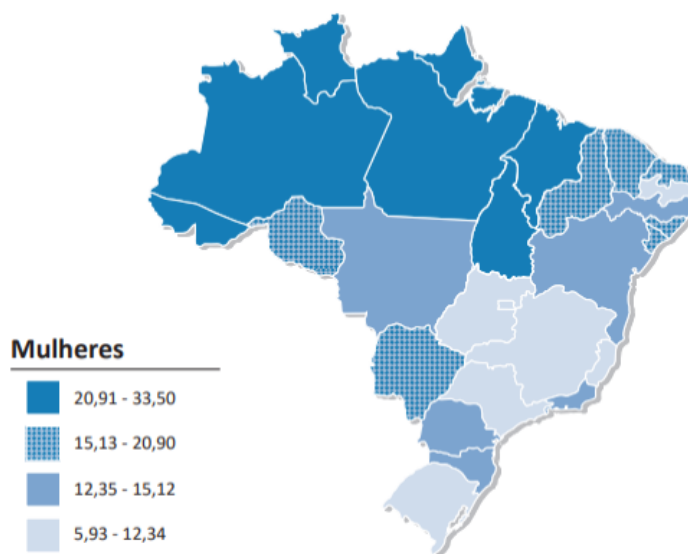
\*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2022. Reprodução autorizada.

O CCU ocupa o segundo lugar em incidência nas Regiões Norte (26,24/100 mil), Nordeste (16,10/100 mil) e Centro-Oeste (12,35/100 mil). Já na região Sul, ocupa a quarta posição (12,6/100 mil) e, na Região Sudeste (8,61/100 mil), a quinta posição. Em Minas Gerais, foram estimados 1.270 casos, sendo 130 destes na capital, Belo Horizonte<sup>5</sup>.

Figura 5: Incidência de CCU no Brasil para 2020

Representação espacial das taxas ajustadas\* de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do colo do útero)

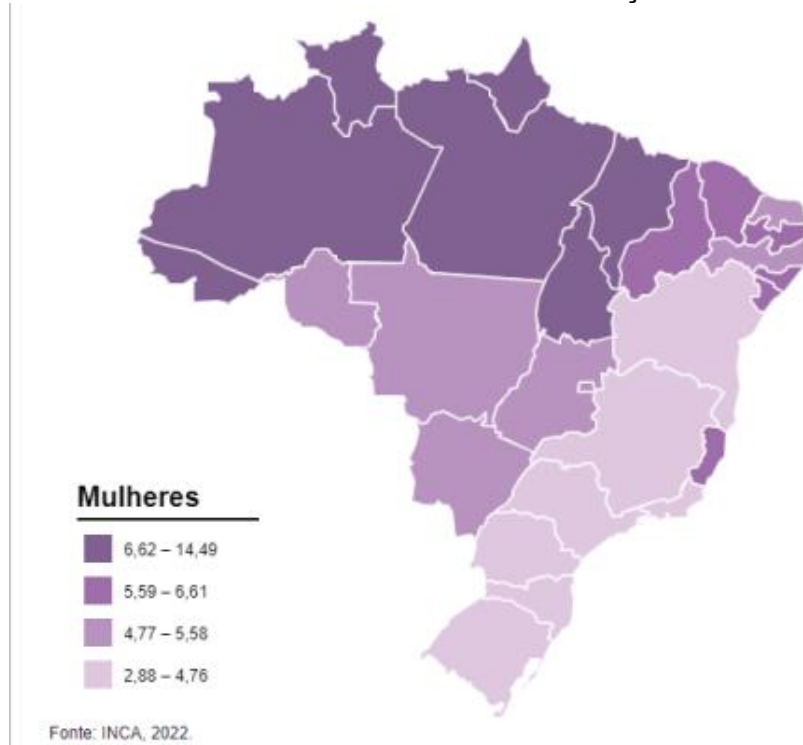


Fonte: INCA, 2022.Reprodução autorizada.

A incidência do CCU varia conforme a faixa etária, em recente estudo brasileiro a mediana de diagnóstico de CCU foi 47 anos, o que significa que mais da metade das mulheres têm o diagnóstico na pré-menopausa<sup>6</sup>.

A taxa de mortalidade por CCU em 2020 no Brasil foi de 6.627 mulheres - 4,60 óbitos por 100 mil mulheres no país. A região Norte foi a detentora da maior taxa do país, com 9,52 mortes por 100 mil mulheres, representando a primeira causa de óbito por câncer feminino nesta região. Nas regiões Nordeste (5,58/100 mil) e Centro-Oeste (5,25/100 mil), o CCU foi a terceira causa. As regiões Sul e Sudeste tiveram as menores taxas de mortalidade - 4,37/100 mil e 3,38/100 mil, sendo a quinta e sexta posições de morte por câncer, respectivamente<sup>7</sup>.

Figura 6: Taxas de mortalidade por CCU, ajustadas por idade pela população mundial, por 100 mil mulheres. Brasil e unidades da federação do Brasil, 2020.



Fonte: INCA, 2022. Reprodução autorizada.

## 1.2 FATORES DE RISCO

Está claro hoje que o fator de risco mais importante para o desenvolvimento do CCU é a infecção persistente por subtipos oncogênicos do Papilomavírus Humano (HPV - *Human papilloma virus*). Existem muitos subtipos do vírus, em torno de 40 subtipos infectam o aparelho genital<sup>8</sup>, mas especialmente os subtipos HPV-16 e HPV-18 são responsáveis pela grande maioria dos casos, em torno de 70%<sup>9</sup>.

A infecção pelo HPV, na maioria das vezes, é transitória e regride após a exposição em 6 meses a 1 ano. A infecção persistente por um subtipo viral oncogênico pode levar ao desenvolvimento de lesões precursoras - lesão intraepitelial de alto grau e o carcinoma *in situ*, que, se não são tratados adequadamente, progridem para a doença invasiva<sup>10</sup>.

A infecção pelo HPV é bastante comum: cerca de 291 milhões de mulheres no mundo são portadoras do HPV, 32% pelos subtipos 16 e 18, ou ambos. Aproximadamente 80% das mulheres sexualmente ativas irão adquiri-la ao longo da vida<sup>11</sup>.

Além da infecção pelo HPV, outros fatores também influenciam os mecanismos de desenvolvimento do CCU. São fatores relacionados à imunidade, hábitos de vida e ao comportamento sexual, como tabagismo, iniciação sexual precoce, múltiplos parceiros sexuais, multiparidade e o uso de contraceptivos orais<sup>12,13</sup>.

### 1.3 PREVENÇÃO

A prevenção primária do CCU é realizada com o uso da vacina contra o HPV, incorporada ao calendário do Programa Nacional de Imunização do Sistema Único de Saúde (SUS) em 2014. A vacina quadrivalente está disponível hoje para meninas e meninos de 9 a 14 anos, com a aplicação de duas doses com intervalo de seis meses<sup>14</sup>.

São contemplados, ainda, pela vacinação, homens e mulheres imunossuprimidos, de 9 a 45 anos, que vivem com HIV/aids, transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea e pacientes oncológicos, com o esquema de três doses<sup>15</sup>.

No Brasil, estão registradas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS) a vacina bivalente, quadrivalente e nonavalente. A vacina bivalente (Cervarix®) é indicada a partir de 9 anos de idade, para prevenir infecções persistentes, lesões pré-malignas ano-genitais (do colo do útero, vulvar, vaginal e anal) e cânceres cervical, vulvar, vaginal e anal (carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma) causados por HPV 16 e 18<sup>16</sup>.

A vacina HPV quadrivalente (Gardasil®), que confere proteção contra HPV tipos 6, 11, 16 e 18 está aprovada no Brasil com indicação para mulheres e homens entre 9 e 45 anos de idade, para prevenção de lesões genitais pré-cancerosas de colo do útero, de vulva e de vagina em mulheres, de pênis em homens e anal em ambos os sexos,

relacionadas aos HPV 16 e 18, e verrugas genitais em mulheres e homens, relacionadas aos HPV 6 e 11<sup>17</sup>.

Já a vacina nonavalente (Gardasil 9®) inclui os subtipos 31, 33, 45, 52 e 58 do HPV, além dos subtipos 6, 11, 16, 18 e foi aprovada com indicação para meninos e meninas de 9 a 26 anos. É também indicada para a prevenção de CCU, da vulva, da vagina e do ânus; lesões pré-cancerosas ou displásicas; verrugas genitais e infecções persistentes causadas pelo HPV<sup>18</sup>.

A maioria das lesões pré-malignas do CCU se desenvolve lentamente, então pode geralmente ser evitada na mulher avaliada com regularidade. Isto é importante para todas as mulheres, mesmo aquelas que receberam a vacina contra o HPV<sup>19</sup>.

Outra estratégia de prevenção para o CCU é o rastreamento, que é um processo para detecção de lesões precursoras e a doença *in situ*, muitas vezes assintomática<sup>20</sup>. É possível fazer o rastreamento com o exame citopatológico - Papanicolau e o teste de detecção do HPV<sup>19,20,21</sup>.

O teste de Papanicolau é um procedimento para detecção de infecções por HPV associado ao CCU, e pode prever o risco muitos anos antes da manifestação da doença<sup>19</sup>. É um exame simples em que é coletada uma pequena amostra de células do colo do útero e examinados ao microscópio - citologia esfoliativa<sup>22</sup>.

O rastreamento do CCU no Brasil, recomendado pelo Ministério da Saúde, é o exame citopatológico (Papanicolau) em mulheres de 25 a 64 anos. A rotina é a repetição do exame a cada três anos, após dois exames normais consecutivos realizados com um intervalo de um ano<sup>20</sup>.

Sociedade Americana do Câncer, em colaboração com a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical e a Sociedade Americana de Patologia Clínica, recomenda a triagem para mulheres de 21 a 65 anos, com ênfase na incorporação do teste de HPV além do teste de Papanicolau, para idades entre 30 e 65 anos, ou quando os resultados do teste de Papanicolau são incertos<sup>20,21</sup>.

## 1.4 DIAGNÓSTICO

As lesões pré-malignas, assim como o CCU em fase inicial, são normalmente assintomáticos, e por isso a importância do rastreamento para o diagnóstico precoce.

A primeira manifestação clínica costuma ser o sangramento vaginal após relação sexual, ou mesmo espontâneo, seguido de leucorreia rosácea ou sanguinolenta associada, ou não, a odor fétido devido à necrose tumoral e/ou infecção sobreposta<sup>23</sup>.

A evolução da doença acarreta sangramentos mais frequentes, sem fatores desencadeantes e após progressão pélvica podem haver sintomas relacionados ao trato urinário devido à invasão de bexiga e ureter e sintomas intestinais por invasão de reto<sup>24</sup>. A sintomatologia está diretamente relacionada à extensão da doença e seu estadiamento<sup>23,24</sup>.

Após teste de rastreamento anormal, a colposcopia deve ser realizada, e o diagnóstico é realizado por biópsia, para avaliação histopatológica<sup>23,24</sup>. Os dois principais tipos histológicos do CCU são o carcinoma de células escamosas, que representa de 70-80% dos casos; e o adenocarcinoma, cerca de 20-25%, outras histologias acontecem em torno de 6% dos casos<sup>23,24</sup>.

A avaliação oncológica inicial é feita através de exame pélvico ginecológico que é de grande importância para diagnóstico e estadiamento. A realização de exames de imagem complementares são importantes para melhor definição do estadiamento e consequente definição terapêutica<sup>23,24</sup>.

Os exames de escolha são a Tomografia Computadorizada (TC) de tórax e abdome superior e ressonância magnética (RM) de pelve. O Positron Emission Tomography (PET), quando disponível, ainda pode ser indicado nas pacientes com estadio > Ib1, quando há suspeita de comprometimento linfonodal e doença à distância.

Nas pacientes com suspeita de invasão de bexiga e/ou reto, deve ser realizado cistoscopia e retossigmoidoscopia, respectivamente<sup>23,24,25</sup>.

## 1.5 ESTADIAMENTO

Existem dois sistemas de estadiamento para cânceres ginecológicos usados para avaliar o CCU - o sistema que avalia características do tumor, comprometimento linfonodal e a presença de metástases (TNM) e o sistema da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)<sup>26</sup>.

O sistema TNM é produzido pelo *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e pela *International Union Against Cancer (UICC)*. A AJCC/UICC se relaciona com a FIGO e como resultado dessa colaboração, o estadiamento TNM se alinha com o estadiamento FIGO<sup>26,27</sup>.

Quadro 1: Estadiamento TNM - AJCC/UICC/FIGO - Avaliação tumoral

T	FIGO	Critério
TX		Tumor primário não pode ser acessado
T0		Não há evidência de tumor primário
T1	I	Carcinoma estritamente confinado ao cérvix (extensão ao corpo deve ser desconsiderada)
T1a	IA	Carcinoma invasivo diagnosticado somente com microscópio, profundidade máxima de invasão $\leq 5\text{mm}$
T1a1	IA1	Profundidade de invasão estromal $\leq 3\text{mm}$
T1a2	IA2	Profundidade de invasão estromal entre $>3\text{mm}$ e $\leq 5\text{mm}$
T1b	IB	Carcinoma invasivo com profundidade $>5\text{mm}$ (maior que no estadio IA); lesão limitada ao cervix, com medida do maior diâmetro do tumor; lateral não é mais considerada
T1b1	IB1	Carcinoma invasivo com $>5\text{mm}$ de profundidade de invasão estromal e lesão $\leq 2\text{cm}$
T1b2	IB2	Carcinoma invasivo $>2\text{cm}$ e com profundidade $\leq 4\text{cm}$
T1b3	IB3	Carcinoma invasivo $>4\text{cm}$
T2	II	Carcinoma ultrapassa útero, mas sem chegar à parte inferior da vagina ou assoalho pélvico
T2a	IIA	Envolvimento da parte superior da vagina sem invasão parametrial
T2a1	IIA1	Carcinoma invasivo $\leq 4\text{cm}$

T2a2	IIA2	Carcinoma invasivo >4cm
T2b	IIB	Invasão parametrial, mas não até a parede pélvica
T3	III	Carcinoma envolve o terço inferior da vagina, assoalho pélvico e/ou causa hidronefrose ou não funcionamento renal
T3a	IIIA	Carcinoma envolve o terço inferior da vagina, sem danos ao assoalho pélvico
T3b	IIIB	Extensão para assoalho pélvico ou não funcionamento renal
T4	IVA	Carcinoma alcança bexiga ou reto ou alcançou para órgãos adjacentes (comprovado através de biópsia)

Fonte: elaborado pela autora, base AJCC/UICC

Quadro 2: Estadiamento TNM - AJCC/UICC/FIGO- Avaliação linfonodal

N	FIGO	Critério
NX		Linfonodos não podem ser acessados
N0		Não há metástase nos linfonodos
N0(i+)		Células cancerígenas isoladas $\leq 0.2\text{mm}$ ou agrupamento com $\leq 200$ células em um linfonodo.
N1	IIIC1	Metástase em linfonodos pélvicos
N1mi	IIIC1	Metástase em linfonodos pélvicos $>0.2\text{mm}$ e $\leq 2\text{mm}$
N1a	IIIC1	Metástase em linfonodos pélvicos $>2\text{mm}$
N2	IIIC2	Metástase em linfonodos para-aórticos
N2mi	IIIC2	Metástase em linfonodos para-aórticos $>0.2\text{mm}$ e $\leq 2\text{mm}$
N2a	IIIC2	Metástase em linfonodos para-aórticos $>2\text{mm}$

Fonte: elaborado pela autora, base AJCC/UICC

Quadro 3: Estadiamento TNM - AJCC/UICC/FIGO - Avaliação de metástases

M	FIGO	Critério
M0		Sem metástase distante
cM1	IVB	Metástase distante
pM1	IVB	Confirmação microscópica de metástase distante e doença intraperitoneal

Fonte: elaborado pela autora, base AJCC/UICC

As categorias T, N e M são logicamente combinadas para gerar os grupos de estadiamento TNM do CCU e estão perfeitamente alinhados com o estadiamento da FIGO (quadro 4)<sup>26,27</sup>.

Quadro 4: Estadiamento TNM - AJCC/UICC - Agrupamento TNM

T	N	M	Estadiamento
T1	N0	M0	I
T1a	N0	M0	IA
T1a1	N0	M0	IA1
T1a2	N0	M0	IA2
T1b	N0	M0	IB
T1b1	N0	M0	IB1
T1b2	N0	M0	IB2
T1b3	N0	M0	IB3
T2	N0	M0	II
T2a	N0	M0	IIA
T2a1	N0	M0	IIA1
T2a2	N0	M0	IIA2
T2b	N0	M0	IIB
T3	N0	M0	III
T3a	N0	M0	IIIA
T3b	N0	M0	IIIB
TX, T0, T1-T3	N1	M0	IIIC1
TX, T0, T1-T3	N2	M0	IIIC2
T4	Qualquer N	M0	IVA
Qualquer T	Qualquer N	M1	IVB

Fonte: elaborado pela autora, base AJCC/UICC

A atualização do estadiamento da FIGO ocorreu em 2018, com publicação em 2019.

As principais modificações incluem:

- Permissão do uso de qualquer modalidade de exame de imagem ou histopatológico para definir o estadio da paciente;
- No estadio clínico (EC) I, foi retirado o parâmetro de extensão da lesão, considerando apenas a profundidade de invasão estromal como critério para diferenciar microinvasores de invasores ( $\leq 5\text{mm}$ );

- Dividiu o EC IB em três: IB1:  $\geq 5$ mm e  $< 2$ cm na maior dimensão, IB2:  $\geq 2$ cm e  $< 4$ cm na maior dimensão e IB3:  $\geq 4$ cm na maior dimensão;
- Inclui o status linfonodal pélvico no estadiamento (positivo é IIIC, independente da lesão inicial ser menor);
- Permite o uso de imagem para estratificar a paciente EC IIIC;
- Inclui a necessidade de identificar como r o achado radiológico e p o patológico para o EC IIIC27.

A 9ª versão do TNM/AJCC de estadiamento do CCU permite que todos os fatores considerados no planejamento do manejo sejam refletidos no estadiamento. Essa nova versão é um produto eletrônico, foi publicada em julho de 2020 e entrou em uso nos Estados Unidos em 1º de janeiro de 2021<sup>26</sup>.

#### Mudanças de Categoria T:

- T1a, que anteriormente dependia tanto da extensão da disseminação horizontal quanto da profundidade da invasão da doença, agora é baseada apenas na profundidade da invasão, que deve ser  $\leq 5$  mm.
- T1b foi dividido em 3 subcategorias, T1b1, T1b2 e T1b3, com base no tamanho (diâmetro máximo), que são  $\leq 2$  cm,  $> 2$  a  $\leq 4$  cm e  $> 4$  cm, respectivamente.
- Não há atualização para as categorias T2, T3 e T4, exceto que as informações da imagem agora podem ser usadas para determinar essas categorias e, quando a ressecção cirúrgica foi feita inicialmente, os achados do exame de espécime são usados para o estadiamento patológico conforme quadro 1.

A 9ª versão do TNM/AJCC incorpora o status dos linfonodos na categoria N. O estado pode ser determinado por achados radiológicos e cirúrgicos (aspiração por agulha fina, biópsia por agulha grossa, biópsia excisional ou linfadenectomia).

Na avaliação patológica dos linfonodos, quando envolvidos pela doença, se dividirão nas seguintes categorias:

- Células Tumorais Individuais (ITCs)  $< 0,2$  mm,
- Micrometástases de  $0,2$  a  $2$  mm e
- Macrometástases  $> 2$  mm.

Em alinhamento com a FIGO, apenas micrometástases e macrometástases contam como envolvimento linfonodal positivo. As ITCs devem ser registradas como N0(i+), mas não teriam impacto na categoria N do estadiamento. Isso é considerado importante porque os dados podem ser usados para orientar futuras atualizações. O envolvimento dos linfonodos pélvicos é denominado N1 e o envolvimento dos linfonodos para-aórticos é denominado N2, conforme observado no quadro 2<sup>26</sup>.

Os achados de imagem radiológica, aspiração por agulha fina, biópsia por agulha grossa, biópsia incisional, biópsia excisional e ressecções cirúrgicas podem ser usados para designar a categoria M, com a descrição de metástases clínicas ou patológicas<sup>26</sup>.

## 1.6 TRATAMENTO

O tratamento do CCU é realizado com cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia, a depender do estadiamento da doença e de características clínicas do paciente. O volume tumoral, envolvimento parametrial e linfonodos regionais são os fatores mais importantes para definição de tratamento e de maior impacto nos estádios iniciais.

A cirurgia é o tratamento de escolha nos estágios iniciais da doença e pode ser modalidade terapêutica única. No caso de doença inicial, a cirurgia pode respeitar ainda o desejo de preservação de fertilidade nos estádios IA1<sup>28</sup>, IA2 e IB1<sup>29</sup>. Histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral é o tratamento de escolha para pacientes com tumores estadio IA2 a IIA.

O envolvimento linfonodal para-aórtico está relacionado à presença de acometimento pélvico linfonodal, tumores maiores de 2cm e a metástases em linfonodos ilíacos. No entanto, a abordagem linfonodal para-aórtica, na ausência de acometimento linfonodal clinicamente suspeito, é controversa<sup>30</sup>.

Cinco fatores de risco foram identificados para o comprometimento linfonodal: profundidade de invasão estromal, grau de diferenciação, envolvimento parametrial, invasão linfovascular e tumor primário definido<sup>31</sup>.

Em relação ao uso da técnica de biópsia de linfonodo sentinela (BLS) em CCU, estudos demonstraram sobrevida semelhante das pacientes submetidas à BLS bilateral versus linfadenectomia pélvica bilateral<sup>32</sup>.

A RT isolada pode ser considerada para pacientes não candidatas à cirurgia. Em estudo com 151 pacientes com tumor estágio I, as taxas de sobrevida em cinco anos para pacientes estadio IA foram de 100% e IB de 96%<sup>33</sup>.

Ainda em pacientes com CCU inicial, o tratamento adjuvante com RT ou QT+RT deve ser indicado nos casos em que achados patológicos sugiram fatores de pior prognósticos, com aumento de risco para recidiva da doença.

De acordo com os Critérios de Sedlis a presença de dois ou mais dos fatores descritos no quadro 5 abaixo caracteriza o risco intermediário<sup>34</sup>.

Quadro 5: Critérios de Sedlis

Invasão linfovascular	Invasão estromal	Tamanho do tumor (cm)
+	1/3 profundo	Qualquer
+	1/3 médio	≥2
+	1/3 superficial	≥5
-	1/3 médio ou profundo	≥4

Fonte: elaborado pela autora, base Sedlis, SBOC.

São fatores prognósticos de alto risco: a invasão microscópica de paramétrio, margens comprometidas ou envolvimento linfonodal.

A adição de QT à RT versus RT isolada adjuvantes em paciente de risco intermediário (dois ou mais fatores de Sedlis) e nas paciente de alto risco apresentou aumento na sobrevida livre de progressão (SLP) de 80% versus 63%, e na sobrevida global (SG) de 81% versus 71% em 4 anos, sendo o tratamento concomitante indicado<sup>35,36</sup>.

Nos casos mais avançados localmente (estádios IIB a IVa), a combinação de RT e QT concomitantes é o tratamento padrão. Metanálise que avaliou o tratamento de pacientes com doença localmente avançada - QT+RT versus RT, e evidenciou um aumento absoluto de 10% na SG, além de redução no risco de recorrência de local e sistêmica<sup>37</sup>. Outro estudo, prospectivo, demonstrou o benefício de estender o campo da RT englobando a região para-aórtica em pacientes com envolvimento linfonodal comprovado<sup>38</sup>.

A braquiterapia é também um tratamento adjuvante complementar no tratamento do CCU e seu benefício foi demonstrado em um estudo com mais de 7.000 mulheres com CCU em estágio IB2 a IVA, que mostrou que a braquiterapia resultou em maior taxa de sobrevida específica do câncer, (64% versus 52%) e SG (58% versus 46%) em quatro anos<sup>39</sup>.

Para a doença metastática (estádio IVb) o tratamento sistêmico é baseado na quimioterapia de preferência associada a droga anti-angiogênica e/ou à imunoterapia<sup>40,41,42</sup>.

O tratamento do CCU, seja ele cirúrgico, quimioterápico e/ou radioterápico, acarretará a indução da menopausa, que será precoce em uma grande parcela das pacientes, com suas implicações clínicas e impactos na qualidade de vida.

## 1.7 MENOPAUSA / TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

A menopausa é definida como a data do último episódio de sangramento menstrual apresentado pela mulher<sup>43</sup>. Acontece em média aos 51 anos, e 90% das mulheres apresentam a menopausa entre os 45 e os 55 anos de idade<sup>44</sup>. Nos EUA, a idade da menopausa natural é em torno de 51,5 anos<sup>45</sup> e, no Brasil, 51,2 anos<sup>46</sup>.

A *North American Menopause Society* (NAMS) define menopausa induzida como a cessação da menstruação que ocorre após ooforectomia bilateral ou ablação da função ovariana iatrogênica resultante, por exemplo, do uso de quimioterapia e/ou radioterapia e a menopausa precoce quando ocorre antes dos 40 anos de idade<sup>47</sup>.

Dados do SEER mostram que a mediana de idade de diagnóstico do CCU nos EUA é de 50 anos<sup>48</sup>. Em análise de mais de 50.000 pacientes brasileiras com diagnóstico de CCU, foi evidenciada maior incidência da doença na faixa etária de 25 a 49 anos de idade, com a mediana de 47 anos, independente do tipo histológico, evidenciando que grande parte das pacientes terá a menopausa antecipada<sup>6,49</sup>.

O termo “síndrome do climatério” se refere ao conjunto de sintomas e de sinais decorrentes da interação entre fatores socioculturais, psicológicos e endócrinos que ocorrem na mulher que envelhece, acontece de forma gradativa e se iniciam antes da menopausa<sup>43</sup>. Nesse período já iniciam os sintomas devido à variação hormonal, como alterações vasomotoras/fogachos (ondas de calores e suores), alterações vulvovaginais (atrofia vaginal, prurido vulvovaginal, dispareunia, corrimento e sangramento), alterações urinárias (dor/ardor, urgência, incontinência, cistite de repetição), alterações sexuais, alterações psicológicas (ansiedade, irritabilidade e depressão), insônia, osteoporose e alterações cardiovasculares e metabólicas (infarto agudo do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, acidente vascular encefálico, dislipidemia), que ainda podem acarretar mudanças nas atividades diárias da vida, como o não retorno às suas atividades laborativas<sup>50</sup>.

O início dos sintomas da menopausa induzida pode ocorrer dentro de alguns dias após a cirurgia e dentro de algumas semanas após a quimiorradiação. Os sintomas são frequentemente súbitos, podendo ser mais intensos do que na menopausa natural ou espontânea, com impacto significativo na qualidade de vida da mulher<sup>47</sup>.

Como a maioria dos CCU é diagnosticada em idades mais jovens, a menopausa induzida é um desafio frequente e relevante para esse grupo de pacientes.

Sabe-se que a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) melhora sintomas da menopausa, como ginecológicos, urinários, sexuais, ósseos e coronarianos, além de reduzir o risco de morte em mulheres jovens com menopausa induzida<sup>51</sup>.

## 1.8 QUALIDADE DE VIDA

A OMS definiu como qualidade de vida “*a percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações*”<sup>52</sup>.

Já Cella e Tulsky definem qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em oncologia com “*a apreciação e a satisfação do paciente com o seu nível atual de funcionamento, comparado com o percebido como possível ou ideal*”<sup>53</sup>.

A QVRS é considerada um conceito multidimensional e subjetivo. A multidimensionalidade do tema QVRS é um consenso entre os pesquisadores e deve ser mensurada por instrumentos que incluem vários aspectos (físico, funcional, emocional e social)<sup>54,55</sup>. Também é considerado um tema subjetivo pois depende da avaliação do paciente e da história pessoal de cada indivíduo, suas crenças, valores e experiências. Representa, no processo de saúde x doença, o impacto da enfermidade e sua terapêutica na vida de cada indivíduo<sup>55-56</sup>.

Historicamente, os estudos em oncologia visam resultados em sobrevida global e sobrevida livre de doença. Porém, com os avanços no tratamento contra o câncer, a avaliação de QVRS passou a contribuir como parâmetro na escolha entre diferentes modalidades terapêuticas, já que impacta no bem estar do paciente. Portanto, além de buscar o ganho em sobrevida, a terapia oncológica escolhida também visa melhorar a QVRS após o tratamento executado<sup>57</sup>.

Observamos, cada vez mais, um aumento de estudos que abordam a QVRS nas mulheres submetidas ao tratamento oncológico e ao tratamento do CCU. Esse crescente interesse pode ser justificado pelo aumento da incidência dos casos, efetividade das terapias que trazem ganho em sobrevida e por consequente aumento do número de pacientes sobreviventes<sup>58-60</sup>. Assim como existe um crescimento significativo de estudos que visam à avaliação da QVRS dos pacientes oncológicos em geral, o aumento do número de casos, o acometimento de uma população mais jovem e o aumento da sobrevida, contribuem para esse maior interesse no tema<sup>61,62</sup>.

## 2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Existem poucos dados na literatura que abordam a TRH nas pacientes portadoras de CCU e com menopausa induzida pelo tratamento oncológico. Um estudo sueco realizado entre 2005 e 2009 teve como objetivo avaliar a TRH após o tratamento do câncer do colo do útero em mulheres em idade pré-menopausa. Foram avaliadas 837 mulheres com 45 anos ou menos no diagnóstico de CCU.

Um total de 257 mulheres (31%) foi afetada com a privação aguda de estrogênio devido à salpingo-ooforectomia bilateral e/ou RT. Entre essas mulheres, 171 (67%) tiveram pelo menos uma dispensação de TRH durante o período de 0,5 a 1 ano após o diagnóstico, e 118 (46%) de 257 receberam 75% ou mais da dose recomendada. A proporção de usuárias diminuiu para 39% em 4,5 a 5 anos após o diagnóstico (21% com  $\geq 75\%$  da dose recomendada). Mulheres com menos de 40 anos apresentaram maior prevalência de uso de TRH em 0,5 a 1 ano (79%), diminuindo para 45% após 4,5 a 5 anos. Como conclusão, o estudo mostrou que menos da metade das sobreviventes do CCU com menopausa induzida pelo tratamento oncológico usaram TRH na dose recomendada ou próxima, e o uso diminuiu durante o seguimento, dados estes de um país de alta renda segundo a Classificação do Banco Mundial<sup>63</sup>.

Outro estudo, americano, publicado em 2017, tinha como objetivo avaliar a TRH e os cuidados com a saúde óssea em pacientes com CCU após menopausa induzida incluiu 202 mulheres e evidenciou que 97 das pacientes (48,0%) receberam aconselhamento e/ou prescrição de TRH. A idade mais avançada e não ter um seguro saúde impactaram em menor taxa de TRH. Estes achados refletem a necessidade de diretrizes mais claras sobre TRH nas pacientes sobreviventes ao CCU<sup>64</sup>. Dados de países de baixa e média renda, onde o CCU tem sua maior incidência, também são essenciais para o delineamento das necessidades não atendidas.

### 3 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

Conforme exposto, o CCU ainda atinge um número significativo de mulheres no Brasil e no mundo, sendo uma grande parcela de mulheres na pré-menopausa. O tratamento muitas vezes é combinado (cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia) e as suas sequelas podem variar de acordo com as modalidades terapêuticas adotadas, mas sempre levando à menopausa induzida. E essa antecipação da menopausa acarreta múltiplas alterações na saúde da mulher.

Sabidamente, a TRH é contraindicada em outros cânceres femininos, porém o CCU não é considerado hormônio dependente e seu desenvolvimento está claramente associado à infecção do papilomavírus humano (HPV). A associação entre certos tipos oncogênicos do HPV e o câncer do colo do útero está bem estabelecida<sup>65</sup>, já que 90-95% dos CCU é devido ao HPV<sup>66</sup>. Entretanto, os dados na literatura sobre a frequência de reposição hormonal nesse perfil de pacientes são escassos, principalmente se tratando de dados nacionais.

A realização desse estudo mostra a conduta dos médicos assistentes em relação a essa sequela comum ao tratamento do câncer de colo uterino - a menopausa induzida. A análise dos dados evidencia qual a frequência da TRH é realizada, o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes, corroborando com a prerrogativa de necessidade de diretrizes mais claras para a TRH e acarretando mudanças na prática médica e melhorias na assistência das mulheres jovens sobreviventes ao CCU.

## **4 OBJETIVOS**

Os objetivos desta pesquisa se desdobram em objetivo primário e secundários.

### **4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

Avaliar a frequência de reposição hormonal nas pacientes portadoras de câncer de colo do útero, tratadas no Hospital das Clínicas/UFMG, Hospital da Baleia e Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, com menopausa induzida pelo tratamento oncológico, podendo ser ele cirúrgico, radioterápico e/ou quimioterápico.

### **4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

Avaliar o surgimento e/ou piora de sintomas pré-existentes (vasomotores, geniturinários, sexuais, psiquiátricos/psicológicos e ósseos) acarretados pela menopausa induzida pelo tratamento de câncer de colo de útero.

Avaliar o impacto da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) em relação aos sintomas que surgiram e/ou pioraram devido à menopausa induzida pelo tratamento nessas pacientes (sintomas vasomotores, geniturinários, sexuais, psiquiátricos/psicológicos e ósseos).

Avaliar qualidade de vida, abordando as mudanças de rotina, hábitos de vida, vida social e retorno ao trabalho, e qual o impacto da reposição hormonal para essas mulheres nesse contexto.

## **5 METODOLOGIA**

Esta pesquisa se trata de um estudo observacional, do tipo coorte retrospectivo, com participação do Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas – HC/UFMG, Hospital da Baleia e Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, como centros para a seleção das pacientes e coleta dos dados.

A amostra das pacientes foi uma amostra de oportunidade. As pacientes foram selecionadas após se enquadrarem nos critérios de inclusão/exclusão criados para delinear o perfil das pacientes. Portanto, foram selecionadas as pacientes em acompanhamento/seguimento oncológico no ambulatório de Oncologia do HC/UFMG, ambulatório de ginecologia e oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e no ambulatório de ginecologia do Hospital da Baleia.

## 5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para cumprir os objetivos deste estudo, foram definidos critérios de inclusão e exclusão, conforme descrito abaixo:

### 5.1.1 Critérios de Inclusão

- 1) Pacientes com 18 a 50 anos de idade ao diagnóstico;
- 2) Pacientes sem menopausa conhecida ao diagnóstico do câncer do colo do útero (presença de ciclos menstruais até o diagnóstico e/ou início de propeidêutica);
- 3) Pacientes com diagnóstico prévio de câncer de colo uterino, estadios I a IV, que foram submetidas ao tratamento oncológico com cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia e que levaram a menopausa;
- 4) Pacientes com término do tratamento oncológico ocorrido pelo menos 1 ano antes da seleção/entrevista.

### 5.1.2 Critérios de Exclusão

- 1) Portadoras de câncer do colo do útero que foram encaminhadas para cuidados suportivos / paliativos ao diagnóstico;
- 2) Diagnóstico recente do câncer do colo do útero, que ainda não foram submetidas ao tratamento definitivo ou que ainda estão em tratamento;
- 3) Paciente com o diagnóstico de menopausa prévio ao diagnóstico do câncer do colo do útero;
- 4) Pacientes com comorbidades graves ao critério do investigador.

## 5.2 PROCEDIMENTO DO ESTUDO

O estudo foi aprovado inicialmente pela coordenação do serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas/UFMG em 10/12/2018. Após trâmites internos de aprovação, pela Câmara Departamental da Clínica Médica e pela Gerência de Ensino e Pesquisa da UFMG, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG em 27/08/2020.

Realizada emenda com inclusão de centros coparticipantes (Santa Casa de Belo Horizonte e Hospital da Baleia) com aprovação nos respectivos Comitês de Ética em pesquisa em 15/04/2021 e em 09/05/2021.

As pacientes foram selecionadas no ambulatório de Oncologia do HC/UFMG, no ambulatório de ginecologia do Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte (CEM), no ambulatório de oncologia da Santa Casa de Belo Horizonte e no ambulatório de Ginecologia do Hospital da Baleia, no período de fevereiro a dezembro de 2021, no dia da consulta de rotina.

As pacientes foram convidadas pela pesquisadora a participarem do estudo, apresentando a pesquisa, informando seus objetivos, o caráter voluntário de participação, o sigilo das informações e a forma de responder os questionários. Com o aceite das pacientes para a participação, era assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (disponíveis nos apêndices B, C, D e E). Somente então era iniciada a entrevista com coleta de dados de identificação, demográficos, sócio culturais, educacionais, de hábitos de vida e dados do diagnóstico, tratamento, sintomatologia e cuidado após o tratamento (Apêndice F).

Em seguida os questionários QLQ-C30 e CX24 (Anexos A e B) eram entregues para que fossem respondidos - questionários auto-aplicáveis.

### 5.3 QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA

Os questionários utilizados para avaliação de QVRS foram os da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC), o questionário QLQ-C30<sup>67</sup>, que é aplicado para todos os pacientes oncológicos e o complementar, QLQ-CX24 direcionado a pacientes com diagnóstico de CCU.

A EORTC é uma organização fundada em 1962 por um grupo de oncologistas que objetivavam o desenvolvimento, realização e coordenação da pesquisa em oncologia. Em 1980 foi criado o grupo de Qualidade de Vida com a intenção de avaliar a importância da QVRS em pacientes com câncer, supervisionar a QVRS de pacientes submetidos aos ensaios clínicos e incentivar a atenção médica para a QVRS. Em 1986 iniciaram a construção de um questionário para avaliação da QVRS abordando aspectos físicos, emocionais e sociais relevantes para os pacientes oncológicos.

A primeira versão do questionário de QVRS para pacientes com câncer foi o EORTC QLQ-C36<sup>68</sup>, composto por 36 questões, auto-aplicável e multidimensional, podendo ser aplicado em variados contextos culturais. Ao longo dos anos e estudos utilizando o questionário revisões e alterações foram realizadas.

A primeira versão do questionário EORTC QLQ-C30, foi publicada em 1993. Composto de 30 questões, divididos em escalas - seis escalas funcionais, três escalas de sintomas e mais seis itens individuais<sup>69,70</sup>.

A terceira e atual versão do questionário EORTC QLQ-C30 (versão 3.0)<sup>71</sup>, foi a utilizada neste estudo. O questionário é validado em 81 idiomas, inclusive o português e utilizado em muitos estudos em todo o mundo. No Brasil, este instrumento foi validado em 2008, em um grupo de pacientes com câncer de mama<sup>72</sup>.

O módulo para avaliação da QVRS em mulheres com CCU, o questionário QLQ-CX24, foi publicado em 2006<sup>73</sup>. Esse questionário foi desenvolvido em um cenário multicultural e incluiu nove países da Europa, além da Austrália, Brasil, Coreia e Taiwan. O módulo demonstrou ser robusto, válido e confiável, sendo recomendado

para avaliação da qualidade de vida das mulheres com CCU, apesar de ter sido testado no Brasil em um número pequeno de mulheres.

Para a utilização dos questionários de avaliação de QVRS - QLQ-C30 e CX24, foi feito contato com a organização EORTC, que autorizou formalmente o uso dos mesmos em 31/10/2019, bem como enviou os manuais para avaliação dos escores.

### **5.3.1 Questionário para avaliação da qualidade de vida relacionado à saúde – EORTC QLQ-C30**

O questionário EORTC QLQ-C30 é multidimensional e auto-aplicável, composto por 30 questões divididas por escalas:

- Escala de Saúde Global: aborda aspectos sobre a saúde e a QVRS em geral (questões 29 e 30)
- Escala Funcional: englobam as questões sobre aspectos físicos, emocionais, cognitivo, funcional e social (questões 1 a 7 e 20 a 27);
- Escala de Sintomas: abordam sintomas sobre fadiga, náusea e vômitos, dor, dispnéia, insônia, hiporexia, constipação, diarreia e dificuldade financeira (questões 8 a 19 e 28).

As questões são respondidas escolhendo a resposta em uma escala tipo Likert de um a quatro, na qual o 1 significa não, o 2 significa pouco, o 3 moderado e o 4 muito, exceto nas questões 29 e 30, cujas respostas variam de um a sete (1 é considerado como péssima e o 7 como ótima).

O escore é calculado separadamente para cada escala, sendo que o princípio para o cálculo dos escores é o mesmo. Primeiramente, calcula-se a média dos itens que compõem a escala, chamado de escore bruto. Em seguida, é realizada uma transformação linear para padronizar o escore bruto. A pontuação varia de 0-100, sendo que, na Escala de Saúde Global quanto maior o valor, melhor a QVRS, já nas Escalas Funcional e de Sintomas, quanto maior a pontuação, maior é o número de

queixas e pior a QVRS. As fórmulas para cálculos dos escores foram utilizadas segundo o manual<sup>74</sup> cedido pelo EORTC.

### **5.3.2 Questionário para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde específico para o câncer do colo do útero – EORTC QLQ-CX24**

O EORTC QLQ-CX24 contém 24 questões, divididas em três escalas de múltiplos itens e seis escalas de itens únicos, das quais 11 referem-se aos sintomas (questões 31 a 37, 39 e 41 a 43), três sobre imagem corporal (questões 45 a 47), quatro questões sobre função sexual/vaginal (questões 50 a 53), uma sobre linfedema (questão 38), uma para avaliação de neuropatia periférica (questão 40), uma para avaliação de sintomas de menopausa (questão 44), uma sobre preocupações sexuais (questão 48), uma sobre atividade sexual (questão 49) e uma sobre prazer sexual (questão 54). Em todas as questões, deve-se escolher a resposta em uma escala tipo Likert de um a quatro no qual o 1 significa nada, o 2 significa um pouco, o 3 bastante e o 4 muito.

Em duas escalas há a opção de não responder às questões sobre função sexual (questões 50 a 53) e a questão número 54 sobre prazer sexual, se a mulher se considera como não sendo sexualmente ativa. Para iniciar o cálculo de escore, o questionário é dividido em duas grandes escalas, que se subdividem:

#### Escalas com Itens Múltiplos:

- Escala de Sintomas: enfocam questões sobre dor, sangramento, sintomas urinários e intestinais dentre outros. É calculada utilizando-se as questões: 31 a 37, 39 e 41 a 43;
- Escala de Imagem Corporal: abordam questões sobre feminilidade e autoestima. É calculada utilizando-se as questões: 45 a 47;
- Escala de Função Sexual/Vaginal: focalizam questões sobre atividade e prazer sexual. É calculada utilizando-se as questões 50 a 53.

#### Escalas com Itens Únicos:

- Linfedema: questão número 38;
- Neuropatia periférica: questão número 40;

- Sintomas de menopausa: questão número 44;
- Preocupação Sexual: questão número 48;
- Atividade Sexual: questão número 49;
- Prazer sexual: questão número 54.

As respostas são transformadas em escore de 0 a 100, e calculados separadamente para cada escala, na escala de múltiplos itens e na escala de itens únicos, um escore elevado significa uma QVRS pior ou um número elevado de problemas ou sintomas. Somente para as questões 49 (sobre atividade sexual) e 54 (sobre prazer sexual), um escore elevado indica menos problemas e, conseqüentemente, uma melhor QVRS. Os cálculos foram realizados de acordo com as instruções contidas no manual<sup>75</sup> cedido pelo EORTC.

#### 5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Em um primeiro momento, para construir o conjunto de dados final a serem aplicadas as técnicas estatísticas, foram necessárias as etapas de limpeza, transformação e formatação dos dados por meio da análise de dados faltantes, *missings* e análise de pontos extremos<sup>76</sup>. Os dados quantitativos foram submetidos à análise estatística univariada e bivariada<sup>77</sup>.

Na análise univariada foi utilizada a distribuição de frequência para evidenciar os dados do perfil dos pacientes e apuração de medidas de posição (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão e coeficiente de variação) para apresentar as questões relativas ao EORTC QLQ-C30 e QLQ-CX24.

As diferenças nas características clínicas e demográficas entre os grupos de pacientes no que diz respeito à reposição hormonal foram analisadas ora pelo teste t de duas amostras ora pelo teste qui-quadrado de Fisher ou de Pearson (quando a variável era quantitativa ou qualitativa). O teste t para duas amostras foi desempenhado, pois pelo Teorema Central do Limite demonstra que, para tamanhos de amostra superior a 5 ou 10 por grupo, as médias apresentam, aproximadamente, distribuição normal, independentemente da distribuição de dados<sup>78</sup>.

Os dados da pesquisa foram tratados no programa estatístico IBM SPSS, versão 23. Em todos os testes estatísticos utilizados foi considerado um nível de significância de 5%. Dessa forma, são consideradas associações estatisticamente significativas aquelas cujo valor p foi inferior a 0,05.

## **6 RESULTADOS**

Esta seção compõe-se de duas etapas: na primeira, os resultados foram descritos a partir da distribuição de frequências. Na segunda, foram apresentadas e discutidas medidas descritivas e a utilização de procedimentos estatísticos bivariados para associar variáveis de EORTC QLQ-C30 e QLQ-CX24 com variáveis demográficas-clínicas.

### **6.1 ANÁLISE DESCRITIVA: DADOS GERAIS DOS PACIENTES**

Integrou esta pesquisa uma amostra de 130 pacientes, sendo 17 pacientes oriundas do HC/UFGM, 48 pacientes da Santa Casa de Belo Horizonte e 65 do Hospital da Baleia. Quatro pacientes eram naturais de outros estados e as demais de Minas Gerais.

Sobre a faixa etária, 71 pacientes (54,6%) tinham entre 40 a 49 anos de idade, 49 pacientes entre 30 a 39 anos (37,7%) e 6,9% entre 20 a 29 anos (Tabela 1). A idade variou de 19 a 49 anos de idade com a média de 39,22 anos e a mediana de 40 anos.

A idade de menopausa destas pacientes, variou de 20 a 49 anos, com a média de 39,59 anos, e a mediana de 40 anos.

Em relação ao grau de escolaridade das pacientes, o maior percentual (50,7%) foi do ensino fundamental, 40% possuía ensino médio e 6,2% possuía ensino superior (Tabela 1).

Os dados apontaram que 42,3% eram consideradas pardas, 37,7% eram brancas e 20% negras (Tabela 1).

No tocante à renda mensal, o maior percentual das amostradas recebia entre R\$1.000,00 a R\$1.999,00 (40,7%), 32,3% recebia de R\$500,00 a R\$999,00, conforme Tabela 1.

Quanto ao estado civil ao diagnóstico, como se observa na Tabela 1, 69,3% das pacientes eram casadas, 21,5% eram solteiras e 8,5% eram separadas. Quanto ao estado civil após o tratamento, 53,9% das pacientes eram casadas, 20% eram solteiras e 23,8% eram separadas.

Sobre ocupação laborativa os dados mostraram que ao diagnóstico 97 pacientes (74,6%) eram economicamente ativas, trabalhando de forma autônoma, concursada ou vinculada a alguma empresa regidas pelas Consolidação das Leis Trabalhistas (CLT). Já após o tratamento, considerando o período de 1 ano após o término do tratamento definitivo, 71 mantinham-se ativas economicamente (54,6%), 47 (36,2%) estavam desempregadas e 12 (9,2%) aposentadas. Sobre o retorno ao trabalho, 52 pacientes não retornaram para a mesma atividade laborativa que exercia ao diagnóstico. Todos esses dados estão disponíveis na Tabela 1.

A pesquisa revelou que praticamente 85% das pacientes apresentaram o diagnóstico histológico de CEC e em torno de 14% apresentavam adenocarcinoma.

Em termos de estadio clínico, o maior percentual das pesquisadas possuíam estágio I (41,5%). Compuseram o percentual restante, 32% de pesquisadas com estágio II, 16,9% com estágio III e 1,5% com estágio IV.

Sobre a modalidade terapêutica, encontrou-se que 56,2% foram submetidas à cirurgia, 70% das pacientes realizaram RT ou RT+QT (Tabela 1).

Sobre a realização de TRH, objetivo primário desta análise, apenas 20,8% (27 pacientes) receberam a TRH, 30 pacientes (23,1%) receberam informações sobre a

TRH e 33% (44 pacientes) receberam informações sobre a menopausa causada pelo tratamento oncológico.

Outro dado importante evidenciado nesse estudo foi que 92 pacientes (70,8%) não tinham conhecimento sobre a saúde óssea e sobre a necessidade de realizar exames para avaliação e controle.

Tabela 1: Distribuição da amostra segundo as variáveis demográficas e clínicas da pesquisa

Variável		N	%
Idade ao diagnóstico:	menor que 20 anos	1	0,8
	20 a 29 anos	9	6,9
	30 a 39 anos	49	37,7
	40 a 49 anos	71	54,6
Escolaridade:	Analfabeta	4	3,1
	Ensino Fundamental	66	50,7
	Ensino Médio	52	40,0
	Ensino Superior	8	6,2
Raça:	Branca	49	37,7
	Negra	26	20,0
	Parda	55	42,3
Renda Mensal:	até R\$ 500,00	24	18,5
	De R\$ 500,00 - R\$ 999	42	32,3
	De R\$ 1.000- R\$ 1.999	53	40,7
	Acima de R\$ 2.000,00	11	8,5
Estado civil ao diagnóstico:	Casada	90	69,3
	Separada	11	8,5
	Solteira	28	21,5
	Viúva	1	0,8

Estado civil após tratamento:	Casada	70	53,9
	Separada	31	23,8
	Solteira	26	20,0
	Viúva	3	2,3
Ocupação ao diagnóstico:	Empregada	97	74,6
	Desempregada	33	25,4
Ocupação após o tratamento:	Empregada	71	54,6
	Desempregada	47	36,2
	Aposentada	12	9,2
Retorno ao trabalho após o tratamento:	Não	52	40
	Sim	47	36,2
	Não trabalhava ou não informa	31	23,8
Diagnóstico Histológico:	Adeno	19	14,6
	CEC	110	84,6
	sem informação	1	0,8
Estadiamento:	I	54	41,5
	II	42	32,3
	III	22	16,9
	IV	2	1,5
	sem informação	10	7,8
Cirurgia:	Não	57	43,8
	Sim	73	56,2
Radioterapia ou Radioterapia+Quimioterapia	Não	39	30
	Sim	91	70

Conversado sobre Menopausa	Não	86	66,2
	Sim	44	33,8
Conversado sobre TRH	Não	100	76,9
	Sim	30	23,1
Realizada TRH	Não	103	79,2
	Sim	27	20,8
Total		130	100

Fonte: dados da pesquisa

## 6.2 ANÁLISE DE MEDIDAS DESCRITIVAS E BIVARIADA

A análise de associação, tanto da realização da TRH quanto da orientação sobre TRH e menopausa, dos perfis encontrados com as características demográficas e clínicas foi feita por meio do teste qui quadrado, buscando identificar quais variáveis eram estatisticamente significantes para diferenciar esses grupos.

Para obter o número mínimo de 5 observações em cada célula de frequência esperada, algumas categorias das variáveis foram fundidas. Essa seção é dividida em duas, sendo que a primeira subseção apresenta os resultados da associação das características demográficas e clínicas investigadas e a segunda subseção apresenta os resultados da análise de associação entre os questionários de qualidade de vida do EORTC e as características demográficas e clínicas.

### 6.2.1 Análise bivariada nas demográficas

Em uma análise comparativa entre os dois grupos de TRH quanto a idade, conforme se observa na Tabela 2, a idade de até 39 anos foi mais frequente (62,9%) no grupo com TRH do que o grupo sem TRH (40,8%), já as pacientes com 40 anos ou mais, foram mais frequentes no grupo sem TRH (59,2%) versus 37% com TRH, com o valor de significativo ( $p=0,021$ ).

A análise estatística mostrou que os grupos de TRH não apresentaram diferença significativa nas variáveis: raça, estado civil ao diagnóstico, tipo histológico, estadiamento e modalidade terapêutica - cirurgia, radioterapia e quimioterapia, com  $p > 0,05$ , conforme Tabela 2.

Quanto à escolaridade, as pacientes que receberam TRH foram mais frequentes no ensino superior (24%) do que o grupo sem TRH (2%) ( $p < 0,05$ ) (Tabela 2).

Comparando-se os grupos de TRH e a renda, conforme se observa na Tabela 2, constatou-se diferença significativa entre as rendas. O grupo com TRH apresentou mais pacientes (37%) com renda de até R\$ 500,00 em relação ao grupo sem TRH (13,6%), com o valor  $p = 0,022$ .

Tabela 2: Avaliação dos escores referentes às variáveis clínicas e demográficas por grupo de reposição hormonal

Variável		TRH				P-valor
		Não		Sim		
Idade ao diagnóstico:	até 29 anos	5	(4,9%)	5	(18,5%)	<b>,021*</b>
	30 a 39 anos	37	(35,9%)	12	(44,4%)	
	40 a 49 anos	61	(59,2%)	10	(37,0%)	
Raça	Branca	34	(55,1%)	15	(44,9%)	,087
	Negra	23	(61,5%)	3	(38,5%)	
	Parda	46	(78,2%)	9	(21,8%)	
Estado civil ao diagnóstico:	casada	68	(66,7%)	22	(81,5%)	,317
	separada	10	(9,8%)	1	(3,7%)	
	solteira	24	(23,5%)	4	(14,8%)	
Escolaridade:	Ensino Fundamental	55	(54,5%)	11	(44,0%)	<b>,001**</b>

	Ensino médio	44	(43,6%)	8	(32,0%)	
	Ensino superior	2	(2,0%)	6	(24,0%)	
Renda mensal ao diagnóstico:	até R\$ 500,00	14	(13,6%)	10	(37,0%)	<b>,022*</b>
	R\$ 500,00 a R\$ 999,00	35	(34,0%)	7	(25,9%)	
	Acima de R\$ 1000,00	54	(52,4%)	10	(37,0%)	
Diagnóstico histológico:	Adeno	17	(89,5%)	2	(10,5%)	,360
	CEC	86	(78,2%)	24	(21,8%)	
Estadiamento:	I	42	(44,7%)	12	(50,0%)	,359
	II	32	(34,0%)	10	(41,7%)	
	III	20	(21,3%)	2	(8,3%)	
Cirurgia:	Não	49	(47,6%)	8	(29,6%)	,127
	Sim	54	(52,4%)	19	(70,4%)	
Radioterapia:	Não	31	(30,1%)	8	(29,6%)	1,000
	Sim	72	(69,9%)	19	(70,4%)	
Quimioterapia (QT):	Não	52	(50,5%)	19	(70,4%)	,083
	Sim	51	(49,5%)	8	(29,6%)	

Nota: As probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste qui-quadrado. Os valores de p-valor em negrito indicam diferenças significativas. Os resultados significativos foram identificados com asteriscos, de acordo com o nível de significância, a saber: p-valor < 0.01\*\* (nível de confiança de 99%) e p-valor < 0.05 \* (nível de confiança de 95%).

**Fonte:** Dados da pesquisa

A análise estatística mostrou que os grupos sobre a questão de orientação sobre a menopausa não apresentaram diferença significativa nas variáveis: estadiamento, escolaridade, tratamento recebido (cirurgia, QT+RT), estado civil, diagnóstico histológico, idade e renda,  $p>0,05$  (Tabela 3).

Tabela 3: Avaliação dos escores referentes às variáveis clínicas e demográficas por grupo de questão sobre a menopausa

Variáveis		Foi conversado sobre menopausa?				P-valor
		Não		Sim		
Idade ao diagnóstico:	Até 39 anos	34	57,6%	25	42,4%	,066
	Acima de 40 anos	52	73,2%	19	26,8%	
Raça	Branca	27	55,1%	22	44,9%	,039*
	Negra	16	61,5%	10	38,5%	
	Parda	43	78,2%	12	21,8%	
Escolaridade	Ensino Fundamental	49	74,2%	17	25,8%	,113
	Ensino Médio	31	59,6%	21	40,4%	
Estado civil ao diagnóstico:	Casada	57	63,3%	33	36,7%	,501
	Solteira	20	71,4%	8	28,6%	
Renda mensal ao diagnóstico:	Até R\$ 1000,00	43	65,2%	23	34,8%	,854
	Acima de R\$ 1000,00	43	67,2%	21	32,8%	
Cirurgia	Não	35	61,4%	22	38,6%	,353
	Sim	51	69,9%	22	30,1%	
Diagnóstico histológico:	Adeno	12	63,2%	7	36,8%	,794
	CEC	74	67,3%	36	32,7%	
Estadiamento	Estadio I e II	62	64,6%	34	35,4%	1,000

	Estadio III e IV	15	62,5%	9	37,5%	
Radioterapia+Qiomioterapia	Não	29	76,3%	9	23,7%	,154
	Sim	57	62,0%	35	38,0%	

Nota: As probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste qui-quadrado. Os valores de p-valor em negrito indicam diferenças significativas. Os resultados significativos foram identificados com asteriscos, de acordo com o nível de significância, a saber: p-valor < 0.01\*\* (nível de confiança de 99%) e p-valor < 0.05 \* (nível de confiança de 95%)

Fonte: Dados da pesquisa

Quanto à associação com conversa/orientação sobre a TRH, nenhum fator demográfico ou clínico identificou relevância estatística nos resultados.

## 6.2.2 Análise bivariada das variáveis demográficas-clínicas e Questionários do EORTC

A seguir são analisadas e comparadas as variáveis relacionadas aos escores de QVRS do QLQ-C30 por grupo de variáveis demográficas e clínicas através da qual foram colhidos os dados para este estudo. Para efeito de apresentação, procurou-se agrupar estas variáveis da seguinte forma:

- Status de Saúde Global: resultante do cálculo da média das questões 29 e 30 do questionário para cada respondente individualmente e em seguida uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Funcionalidade física: resultante do cálculo da média das questões 1, 2, 3, 4 e 5 do questionário para cada respondente individualmente e em seguida uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Funcionalidade global: resultante do cálculo da média das questões 6 e 7 do questionário para cada respondente individualmente e em seguida uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Funcionalidade emocional: resultante do cálculo da média das questões 21, 22, 23 e 24 do questionário para cada respondente individualmente e em seguida uma mudança de escala entre 0 e 1;

- Funcionalidade cognitiva: resultante do cálculo da média das questões 20 e 25 do questionário para cada respondente individualmente e em seguida uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Funcionalidade social: resultante do cálculo da média das questões 26 e 27 do questionário para cada respondente individualmente e em seguida uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Fadiga: resultante do cálculo da média das questões 10, 12 e 18 do questionário para cada respondente individualmente e em seguida uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Náusea e vômitos: resultante do cálculo da média das questões 14 e 15 do questionário para cada respondente individualmente e em seguida uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Dor: resultante do cálculo da média das questões 9 e 19 do questionário para cada respondente individualmente e em seguida uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Dispnéia: resultante do cálculo da média da questão 8 do questionário para cada respondente individualmente e em seguida uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Insônia: resultante do cálculo da média da questão 11 do questionário para cada respondente individualmente e em seguida uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Hiporexia: resultante do cálculo da média da questão 13 do questionário para cada respondente individualmente e em seguida uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Constipação: resultante do cálculo da média da questão 16 do questionário para cada respondente individualmente e em seguida uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Diarréia: resultante do cálculo da média da questão 17 do questionário para cada respondente individualmente e em seguida uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Dificuldades financeiras: resultante do cálculo da média da questão 28 do questionário para cada respondente individualmente e em seguida uma mudança de escala entre 0 e 1.

No que diz respeito às variáveis de EORTC QLQ-C30, constatou-se que a saúde global das pacientes, no geral, foram avaliadas em um escore de 67%. Já os sintomas que mais chamaram a atenção foram: insônia (45%), dor (36%) e dificuldades financeiras (31%), conforme mostrado na Tabela 4.

Tabela 4: Caracterização da amostra total segundo as variáveis QLQ-C30

QLQ C30	Medidas Descritivas						
	Média	D.P	Mínimo	Máximo	1Q	Mediana	3Q
Saúde Global	67,18	26,14	0,00	100,00	50,00	66,67	83,33
Funcionalidade física	77,00	21,78	13,33	100,00	66,67	86,67	93,33
Funcionalidade geral	74,62	33,48	0,00	100,00	50,00	83,33	100,00
Funcionalidade emocional	48,08	35,15	0,00	100,00	16,67	45,83	83,33
Funcionalidade cognitiva	60,26	33,42	0,00	100,00	33,33	66,67	100,00
Funcionalidade social	81,28	30,22	0,00	100,00	66,67	100,00	100,00
Fadiga	28,89	29,43	0,00	100,00	0,00	22,22	44,44
Náusea e vômitos	8,72	20,25	0,00	100,00	0,00	0,00	0,00
Dor	35,90	35,97	0,00	100,00	0,00	33,33	66,67
Dispnéia	14,10	27,80	0,00	100,00	0,00	0,00	33,33
Insônia	45,13	40,85	0,00	100,00	0,00	33,33	100,00
Hiporexia	14,10	26,86	0,00	100,00	0,00	0,00	33,33
Constipação	22,82	34,49	0,00	100,00	0,00	0,00	33,33
Diarréia	18,72	32,15	0,00	100,00	0,00	0,00	33,33
Dificuldade financeira	30,77	39,94	0,00	100,00	0,00	0,00	66,67

Fonte: dados da pesquisa

Os resultados apresentados na Tabela 5 dizem respeito apenas às associações significativas entre as variáveis de TRH com o escore do QLQ- C30 EORTC.

A Saúde Global para pacientes que realizaram a TRH apresentou escore estatisticamente superior às pacientes que não fizeram a TRH (Tabela 5).

A Dor para pacientes que não realizaram a TRH apresentou escore estatisticamente superior àquele das pacientes que fizeram a reposição hormonal, conforme Tabela 5.

Tabela 5: Avaliação dos escores referentes as variáveis do QLQ C30 por grupo de TRH

QLQ C30	Fator	N	Média	D.P	Estatística T	P-valor	
Saúde Global	TRH	não	103	64,89	27,03	-1,975	<b>,050*</b>
		sim	27	75,93	20,59		
Dor	TRH	não	103	40,29	37,74	2,791	<b>,006**</b>
		Sim	27	19,14	21,53		

Fonte: dados da pesquisa

As demais variáveis do QLQ-C30 não apresentaram associações significativas com a TRH: funcionalidade física ( $p=0,888$ ), funcionalidade geral ( $p=0,104$ ), funcionalidade emocional ( $p=0,216$ ), funcionalidade cognitiva ( $p=0,097$ ), funcionalidade social ( $p=0,268$ ), fadiga ( $p=0,248$ ), náusea e vômitos ( $p=0,364$ ), dispneia ( $p=0,532$ ), insônia ( $p=0,329$ ), hiporexia ( $0,704$ ), constipação ( $p=0,753$ ), diarreia ( $p=0,356$ ) e dificuldade financeira ( $p=0,287$ ).

Os resultados apresentados na Tabela 6 dizem respeito às associações significativas entre as variáveis demográficas e clínicas com o escore do EORTC QLQ-C30.

Ao estabelecer o cruzamento entre os grupos de faixa etária e os escores do QLQ-C30, a Tabela 6 demonstra que as pacientes acima de 40 anos apresentam maior escore sobre funcionalidade emocional e social do que as pacientes com até 39 anos.

Para as pacientes que retornaram ao trabalho, o escore de saúde global foi estatisticamente maior do que as pacientes que não tiveram seu retorno. Porém, o escore de avaliação da funcionalidade emocional também foi pior. A dificuldade financeira foi maior para as pacientes que não retornaram ao trabalho (Tabela 6).

A modalidade terapêutica - RT ou RT+QT foi um fator que impactou os escores de EORTC, com diferença estatística. Para a RT, foram impactados a Saúde global, Funcionalidade física, Funcionalidade geral, Dor e Diarreia. Já para RT+QT, percebemos sete indicadores com diferença estatística: Saúde global, Funcionalidade física, Funcionalidade geral, Hiporexia, Dor e Diarreia, conforme Tabela 6.

Tabela 6: Avaliação dos escores referentes às variáveis do QLQ C30 por grupo de demográficas e clínicas

QLQ C30	Fator	N	Média	D.P	Estatística T	p-valor	
Funcionalidade emocional	Faixa Etária	ate 39 anos	59	40,82	33,14	-2,177	<b>,031*</b>
		acima de 40 anos	71	54,11	35,85		
Funcionalidade social	Faixa Etária	ate 39 anos	59	74,58	31,62	-2,347	<b>,020*</b>
		acima de 40 anos	71	86,85	28,02		
Saúde Global	Retorno ao trabalho	não	52	63,62	24,76	-2,255	<b>,026*</b>
		sim	47	74,65	23,76		
Funcionalidade emocional	Retorno ao trabalho	não	52	41,03	34,25	-2,490	<b>,014*</b>
		sim	47	58,16	34,12		
Dificuldade financeira	Retorno ao trabalho	não	52	41,67	42,20	3,137	<b>,002*</b>
		sim	47	17,73	32,49		
Saúde Global	Radioterapia	não	39	78,85	18,52	3,471	<b>,001*</b>
		sim	91	62,18	27,39		
Funcionalidade física	Radioterapia	não	39	84,53	18,30	2,640	<b>,009*</b>
		sim	91	73,77	22,44		
Funcionalidade geral	Radioterapia	não	39	85,47	25,41	2,468	<b>,015*</b>
		sim	91	69,96	35,51		
Dor	Radioterapia	não	39	23,50	30,76	-2,630	<b>,010*</b>
		sim	91	41,21	36,88		

Diarreia	Radioterapia	não	39	1,71	10,68	-4,195	<b>,000*</b>
		sim	91	26,01	35,42		
Saúde global	RT+QT	Não	38	78,73	18,75	3,364	<b>,001*</b>
		Sim	92	62,41	27,33		
Funcionalidade física	RT+QT	Não	38	84,47	18,54	2,568	<b>,011*</b>
		Sim	92	73,91	22,36		
Funcionalidade geral	RT+QT	Não	38	85,09	25,64	2,331	<b>,021*</b>
		Sim	92	70,29	35,45		
Dor	RT+QT	Não	38	24,12	30,93	-2,444	<b>,016*</b>
		Sim	92	40,76	36,93		
Constipação	RT+QT	Não	38	32,46	38,35	2,073	<b>,040*</b>
		Sim	92	18,84	32,14		
Diarreia	RT+QT	Não	38	1,75	10,81	-4,096	<b>,000*</b>
		Sim	92	25,72	35,33		

Nota: As probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste *t-Student* para amostras independentes. Os valores de p-valor em negrito indicam diferenças significativas. Os resultados significativos foram identificados com asteriscos, de acordo com o nível de significância, a saber: p-valor < 0.01\*\* (nível de confiança de 99%) e p-valor < 0.05 \* (nível de confiança de 95%)

Fonte: Dados da pesquisa

A seguir são analisadas e comparadas as variáveis relacionadas aos escores de QVRS do QLQ-CX24 por grupo de variáveis demográficas e clínicas através da qual foram colhidos os dados para este estudo. Para efeito de apresentação, procurou-se agrupar estas variáveis da seguinte forma:

- Sintomas: resultante do cálculo da média das questões 31 a 37, 39, 41 a 43 do questionário para cada respondente individualmente e, em seguida, uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Imagem corporal: resultante do cálculo da média das questões 45 a 47 do questionário para cada respondente individualmente e, em seguida, uma mudança de escala entre 0 e 1;

- Funcionalidade sexual: resultante do cálculo da média das questões 50 a 53 do questionário para cada respondente individualmente e, em seguida, uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Linfedema: resultante do cálculo da média da questão 38 do questionário para cada respondente individualmente e, em seguida, uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Neuropatia periférica: resultante do cálculo da média da questão 40 do questionário para cada respondente individualmente e, em seguida, uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Sintomas da menopausa: resultante do cálculo da média da questão 44 do questionário para cada respondente individualmente e, em seguida, uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Preocupações sexuais: resultante do cálculo da média da questão 48 do questionário para cada respondente individualmente e, em seguida, uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Atividade sexual: resultante do cálculo da média da questão 49 do questionário para cada respondente individualmente e, em seguida, uma mudança de escala entre 0 e 1;
- Prazer sexual: resultante do cálculo da média da questão 54 do questionário para cada respondente individualmente e, em seguida, uma mudança de escala entre 0 e 1.

Segundo a Tabela 7, os sintomas mais relatados pelas pacientes foram: preocupação sexual, sintomas da menopausa, função sexual e prazer sexual.

Tabela 7: Caracterização da amostra total segundo as variáveis EORTC QLQ-CX24

QLQ Cx24	Medidas Descritivas						
	Média	D.P	Mínimo	Máximo	1Q	Mediana	3Q
Sintomas	18,37	14,60	0,00	84,85	8,33	15,15	27,27
Imagem corporal	41,71	37,59	0,00	100,00	0,00	33,33	77,78
Função sexual	49,57	31,85	0,00	100,00	16,67	50,00	75,00
Linfedema	32,82	36,89	0,00	100,00	0,00	33,33	66,67

Neuropatia periférica	32,82	37,81	0,00	100,00	0,00	33,33	66,67
Sintomas da menopausa	55,90	42,17	0,00	100,00	0,00	66,67	100,00
Preocupação sexual	57,44	43,34	0,00	100,00	0,00	66,67	100,00
Atividade sexual	33,33	28,45	0,00	100,00	0,00	33,33	33,33
Prazer sexual	48,42	31,80	0,00	100,00	33,33	33,33	66,67

Fonte: dados da pesquisa

Os resultados apresentados na Tabela 8 dizem respeito apenas às associações significativas entre as variáveis clínicas e demográficas com o escore de EORTC CX-24. A RT em combinação ou não com a QT foi fator que impactou na piora dos sintomas da menopausa e da atividade sexual, as pacientes que receberam RT ou RT+QT apresentaram um escore mais elevado em relação às pacientes que não receberam, conforme demonstrado na Tabela 8.

Tabela 8: Avaliação dos escores referentes às variáveis QLQ Cx24 por grupo de características demográficas e clínicas

QLQ Cx24	Fator	N	Média	D.P	Estatística T	p-valor	
Sintomas da menopausa	RT+QT	Não	71	47,89	43,18	-2,420	<b>,017*</b>
		Sim	59	65,54	39,13		
Atividade sexual	RT	Não	39	25,64	27,00	-2,043	<b>,043*</b>
		Sim	91	36,63	28,57		
Atividade sexual	RT+QT	Não	38	25,44	27,33	-2,058	<b>,042*</b>
		Sim	92	36,59	28,41		

Nota: As probabilidades de significância (p-valor) referem-se ao teste *t-Student* para amostras independentes. Os valores de p-valor em negrito indicam diferenças significativas. Os resultados significativos foram identificados com asteriscos, de acordo com o nível de significância, a saber: p-valor < 0.01\*\* (nível de confiança de 99%) e p-valor < 0.05 \* (nível de confiança de 95%).

Fonte: Dados da pesquisa

## 7 DISCUSSÃO

O CCU, uma doença evitável, continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade por câncer na mulher em todo o mundo. Atualmente, é a quarta causa de câncer em mulheres no mundo e uma proporção significativa de pacientes é diagnosticada na pré-menopausa. Neste estudo de coorte retrospectivo incluindo 130 pacientes com CCU na pré-menopausa ao diagnóstico, apenas um terço delas foi orientada sobre o tratamento e a relação com a menopausa induzida, apenas 20,8% delas receberam TRH. Foram identificados impactos significativos na QVRS, em relação à saúde global e à dor, e na saúde sexual a relação com a modalidade terapêutica realizada, na coorte de pacientes com a privação hormonal.

A carcinogênese do CCU está claramente ligada à infecção pelo HPV, mas ainda há uma associação corriqueira, infundada, entre a reposição hormonal e a recorrência/progressão do câncer, provavelmente devido ao conhecimento proveniente de outros cânceres femininos relacionados a hormônios.

Os dados apresentados são da realidade brasileira, um país de média renda, segundo o Banco Mundial, porém a TRH também é um desafio para pacientes atendidos em países de alta renda, como já demonstrado<sup>63</sup>.

Apesar de já terem sido publicadas revisões que recomendam TRH para sobreviventes de CCU<sup>79,80</sup>, e o conhecimento de que seu desenvolvimento não está relacionado a hormônios e sim à infecção pelo HPV na grande maioria dos pacientes<sup>81</sup>, uma pequena parcela recebe esse cuidado<sup>63,64</sup>, reforçando a necessidade de orientação de sobreviventes e educação médica.

A relação da TRH com pacientes mais jovens já foi relatada em estudos anteriores<sup>82,63</sup>, mas não houve contraindicação para a grande maioria das mulheres entrevistadas neste estudo receberem a TRH.

Além disso, um estudo prospectivo que avaliou 120 pacientes tratados para CCU não mostrou impacto na SG ou SLP entre os grupos que receberam e não receberam

TRH<sup>83</sup>. Não há evidências que contraindicam o uso da TRH sistêmica ou tópica por mulheres com CCU, já este tumor não é considerado hormônio dependente<sup>84,85</sup>.

Um aspecto importante revelado por este estudo foi a falta de informação dos pacientes sobre a saúde óssea. Mais de 70% dos pacientes desconhecia a necessidade de exames laboratoriais e/ou de imagem para rastreamento e acompanhamento de osteopenia/osteoporose. Esse dado mostra que essas pacientes não estão recebendo cuidados adequados durante o acompanhamento oncológico após o tratamento, mesmo fazendo parte do grupo de alto risco para o desenvolvimento de osteoporose e corrobora estudo anterior que mostra que há uma lacuna de conhecimento ou falta de atenção neste atendimento mesmo em serviços especializados em oncologia<sup>86</sup>, uma vez que tanto o rastreamento da perda de massa óssea quanto o uso de medicamentos preventivos são recomendados para esse perfil de pacientes<sup>87,88</sup>.

Outro achado importante deste estudo foi o retorno ao trabalho após o tratamento, 40% das pacientes que trabalhavam não retornaram ao trabalho anterior considerando o período de retorno até um ano após o tratamento. A taxa de desemprego também foi maior entre as pacientes até um ano após o tratamento. Como o CCU é uma doença que possui 85% dos diagnósticos em países de baixa e média renda<sup>1</sup> e atinge grande proporção de mulheres de baixa renda<sup>6</sup>, esses dados mostram o impacto socioeconômico da doença e suas consequências, de seu tratamento e como elas influenciam diretamente a qualidade de vida dos pacientes.

## **8 CONCLUSÕES**

O CCU é considerado um problema de saúde pública pela OMS, que vem traçando estratégias para a erradicação da doença<sup>89</sup>. A sobrevivência em 5 anos do CCU varia mundialmente de menos de 40% nos países mais pobres a mais de 70% nos países mais desenvolvidos, no Brasil, está em torno de 60%<sup>90</sup>.

Nesse cenário, temos uma grande parcela de sobreviventes do sexo feminino que necessita de atenção não apenas voltada ao tratamento curativo da doença, mas

também aos cuidados pós-tratamento. São necessárias diretrizes para um melhor acompanhamento dessas mulheres na menopausa precoce devido ao tratamento do câncer, com mais informações sobre a TRH.

Portanto, visando um melhor atendimento às sobreviventes do CCU, a TRH deve ser oferecida à todas aquelas que tiveram menopausa induzida sem outras contraindicações, com foco na melhoria de sua saúde física, sexual e mental, apesar de sua formação social, econômica e/ou educacional.

## REFERÊNCIAS

1. BRAY, F. et al. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 2021, p. 209-249, 2020.
2. Cervix Uteri Long-Term Trends in SEER Incidence (1975-2019) and U.S. Mortality (1975-2020) Rates. **National Cancer Institute**. Disponível em: [https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=57&data\\_type=9&graph\\_type=1&compareBy=rate\\_type&chk\\_rate\\_type\\_1=1&chk\\_rate\\_type\\_2=2&chk\\_rate\\_type\\_3=3&hdn\\_sex=3&race=1&age\\_range=1&advopt\\_precision=1&advopt\\_show\\_ci=on&hdn\\_view=1&advopt\\_display=1#tableWrap](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=57&data_type=9&graph_type=1&compareBy=rate_type&chk_rate_type_1=1&chk_rate_type_2=2&chk_rate_type_3=3&hdn_sex=3&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=1&advopt_display=1#tableWrap). Acesso em: 17 set. 2022.
3. Cervix Uteri SEER 5-Year Age-Adjusted Incidence Rates, 2015-2019. **National Cancer Institute**. Disponível em: [https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=57&data\\_type=1&graph\\_type=10&compareBy=age\\_range&chk\\_age\\_range\\_9=9&chk\\_age\\_range\\_141=141&chk\\_age\\_range\\_157=157&series=9&hdn\\_sex=3&race=1&stage=101&advopt\\_precision=1&advopt\\_show\\_ci=on&advopt\\_show\\_count=on&hdn\\_view=0#graphArea](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=57&data_type=1&graph_type=10&compareBy=age_range&chk_age_range_9=9&chk_age_range_141=141&chk_age_range_157=157&series=9&hdn_sex=3&race=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_show_count=on&hdn_view=0#graphArea). Acesso em: 17 set. 2022.
4. Cervix Uteri U.S. 5-Year Age-Adjusted Mortality Rates, 2016-2020. **National Cancer Institute**. Disponível em: [https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=57&data\\_type=2&graph\\_type=10&compareBy=age\\_range&chk\\_age\\_range\\_9=9&chk\\_age\\_range\\_141=141&chk\\_age\\_range\\_157=157&series=9&hdn\\_sex=3&race=1&advopt\\_precision=1&advopt\\_show\\_ci=on&advopt\\_show\\_count=on&hdn\\_view=0](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=57&data_type=2&graph_type=10&compareBy=age_range&chk_age_range_9=9&chk_age_range_141=141&chk_age_range_157=157&series=9&hdn_sex=3&race=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_show_count=on&hdn_view=0) Acesso em: 17 set. 2022.
5. Estimativa de Câncer no Brasil, 2020. **INCA**. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 17 set. 2022.
6. RODRIGUES, Angélica Nogueira et al. Characteristics of patients diagnosed with cervical cancer in Brazil: preliminary results of the prospective cohort EVITA study (EVA001/LACOG 0215). **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 32, n. 2, 2022.
7. Atlas de Mortalidade. **INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA)**, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>. Acesso em: 17 set. 2022.

8. WHO. Human papillomaviruses. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. **IARC Monograph.**, v. 90, p. 1-636, 2007. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Human-Papillomaviruses-2007>. Acesso em: 17 set. 2022
9. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. [17/09/2022]
10. WHO. World Cancer Report, 2008. **International Agency for Research on Cancer.** Disponível em: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2008> Acesso em: 17 set. 2022
11. DE SANJOSÉ, Silvia et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. **The Lancet infectious diseases**, v. 7, n. 7, p. 453-459, 2007.
12. INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER et al. Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 18, n. 4, p. 1060-1069, 2009.
13. PLUMMER, Martyn et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. **Cancer Causes & Control**, v. 14, n. 9, p. 805-814, 2003.
14. BRASIL. Saúde amplia vacinação contra meningite e a HPV, entenda o que muda. **Ministério da Saúde.** 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/saude-amplia-vacinacao-contrameningite-e-hpv-entenda-o-que-muda>. Acesso em: 17 set. 2022
15. BRASIL. Vacina de HPV quadrivalente é ampliada para homens de até 45 anos de idade com imunossupressão. **Ministério da Saúde.** 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/julho/vacina-hpv-quadrivalente-e-ampliada-para-homens-de-ate-45-anos-com-imunossupressao#:~:text=Quem%20pode%20se%20vacinar%3A,medula%20%C3%B3ssea%20e%20pacientes%20oncol%C3%B3gicos>. Acesso em: 17 set. 2022

16. Cervarix®. Vacina para papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante). Texto de bula. **GSK**. Disponível em: [https://br.gsk.com/media/6307/11453\\_cervarix\\_susp\\_inj\\_gds026.pdf](https://br.gsk.com/media/6307/11453_cervarix_susp_inj_gds026.pdf). Acesso em: 17 set. 2022

17. Gardasil®. Vacina quadrivalente para papilomavírus humano. Texto do cartucho de embalagem. **FDA**. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/vaccines,%20blood%20&%20biologics/published/Package-Insert---Gardasil.pdf>. Acesso em: 17 set. 2022

18. BRASIL. Registrada vacina do HPV contra 9 subtipos do vírus. **ANVISA**. 2017. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=3875990&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=219201&\\_101\\_urlTitle=registrada-vacina-do-hpv-contra-9-subtipos-do-virus&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp\\_p\\_id%3D3%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-1%26p\\_p\\_col\\_count%3D1%26\\_3\\_advancedSearch%3Dfalse%26\\_3\\_groupId%3D0%26\\_3\\_keywords%3Dvalida%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bde%2Bsistemas%26\\_3\\_assetCategoryIds%3D2879711%26\\_3\\_delta%3D20%26\\_3\\_resetCur%3Dfalse%26\\_3\\_cur%3D5%26\\_3\\_struts\\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26\\_3\\_format%3D%26\\_3\\_assetTagNames%3Dnovo%2Bregistro%26\\_3\\_andOperator%3Dtrue%26\\_3\\_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true](http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3875990&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=registrada-vacina-do-hpv-contra-9-subtipos-do-virus&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_advancedSearch%3Dfalse%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dvalida%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bde%2Bsistemas%26_3_assetCategoryIds%3D2879711%26_3_delta%3D20%26_3_resetCur%3Dfalse%26_3_cur%3D5%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_assetTagNames%3Dnovo%2Bregistro%26_3_andOperator%3Dtrue%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true). Acesso em: 17 set. 2022

19. Cancer facts & figures 2018. **American Cancer Society**. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>. Acesso em: 18 set. 2022.

20. BRASIL. Diretrizes para o Rastreamento do câncer do colo do útero. **INCA**. 2016. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/diretrizesparaora-streamentodocancerdocolodoutero\\_2016\\_corrigido.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/diretrizesparaora-streamentodocancerdocolodoutero_2016_corrigido.pdf). Acesso em: 17 set. 2022.

21. SAWAYA, George F.; SMITH-MCCUNE, Karen; KUPPERMANN, Miriam. Cervical cancer screening: more choices in 2019. **Jama**, v. 321, n. 20, p. 2018-2019, 2019. doi: 10.1001/jama.2019.4595. PMID: 31135834; PMCID: PMC6656358.

22. PAPANICOLAOU, G. N. New cancer diagnosis. In: RACE BETTERMENT CONFERENCE, 3rd., Battle Creek. 1928. p. 528–34.

23. Cervical Cancer Early Detection, Diagnosis and Staging. **American Cancer Society**. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8601.00.pdf>. Acesso em: 17 set. 2022.
24. RODRIGUES, Angelica Nogueira; et. al. **Manual do Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos**. ISBN 9786586108057. Editora Coopmed - 1ª edição 2021.
25. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Version 1.2022, 2021. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf) Acesso em: 17 set. 2022.
26. OLAWAIYE, Alexander B. et al. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 4, p. 287-298, 2021.
27. BHATLA, Neerja et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 145, n. 1, p. 129-135, 2019. doi: 10.1002/ijgo.12749. Epub 2019 Jan 17. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Nov;147(2):279-280. PMID: 30656645.
28. WRIGHT, Jason D. et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. **Obstetrics & Gynecology**, v. 115, n. 3, p. 585-590, 2010.
29. BEINER, M. E. et al. Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: a matched case–control study. **Gynecologic oncology**, v. 110, n. 2, p. 168-171, 2008.
30. SAKURAGI, Noriaki et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 85, n. 7, p. 1547-1554, 1999.

31. DELGADO, G. et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. **Gynecologic oncology**, v. 35, n. 3, p. 314-320, 1989.
32. BALAYA, Vincent et al. Long-term oncological safety of sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer. 2020.
33. HAMBERGER, Arthur D.; FLETCHER, Gilbert H.; WHARTON, J. Taylor. Results of treatment of early stage I carcinoma of the uterine cervix with intracavitary radium alone. **Cancer**, v. 41, n. 3, p. 980-985, 1978.
34. SEDLIS, Alexander et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. **Gynecologic oncology**, v. 73, n. 2, p. 177-183, 1999.
35. OKAZAWA, Mika et al. Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically treated stage IB1-IIB cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors: a 13-year experience. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 23, n. 3, 2013.
36. PETERS III, William A. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 55, n. 8, p. 491-492, 2000.
37. CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION et al. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 35, p. 5802, 2008.
38. GOUY, Sébastien et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. **Lymphadénectomie lombo-aortique extrapéritonéale et single-port dans les cancers du col localement avancés: faisabilité, reproductibilité, aspects ergonomiques et intérêt en termes de survie à l'ère de la tomographie par émission de positron (TEP) couplé au scanner (TDM)**, p. 172, 2013.

39. Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Sep 1;87(1):111–9.
40. SCATCHARD, Kate et al. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2012.
41. TEWARI, Krishnansu S. et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 8, p. 734-743, 2014.
42. COLOMBO, Nicoletta et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 20, p. 1856-1867, 2021.
43. UTIAN, Wulf H. Ovarian function, therapy-oriented definition of menopause and climacteric. **Experimental gerontology**, v. 29, n. 3-4, p. 245-251, 1994. doi: 10.1016/0531-5565(94)90003-5
44. WELT, Corrine K.; CROWLEY JR, William F. Ovarian development and failure (menopause) in normal women. **UpToDate**, 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/ovariandevlopment-and-failure-menopause-in-normal-women>. Acesso em: 17/09/2022.
45. MINKIN, Mary Jane. Menopause: hormones, lifestyle, and optimizing aging. **Obstetrics and Gynecology Clinics**, v. 46, n. 3, p. 501-514, 2019. doi: 10.1016/j.ogc.2019.04.008. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31378291.
46. PEDRO, Adriana Orcesi et al. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 1, p. 07-25, 2003. doi: 10.1590/s0102-311x2003000100003. Epub 2003 Apr 1. PMID: 12700780.
47. SHIFREN, Jan L. et al. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. **Menopause**, v. 21, n. 10, p. 1038-1062, 2014. Disponível em: <https://www.menopause.org/publications/clinical-care-recommendations/chapter-1-menopause#:~:text=Induced%20menopause%20reference%20to%20the,by%20chemotherapy%20or%20pelvic%20radiation>. Acesso em: 16 jun. 2022.
48. SEER. Cervix Uteri SEER Incidence Rate by Age at Diagnosis. **NIH**. 2020. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statistics->

[network/explorer/application.html?site=57&data\\_type=1&graph\\_type=3&compareBy=race&chk\\_race\\_1=1&rate\\_type=1&hdn\\_sex=3&advopt\\_precision=1&advopt\\_show\\_ci=on&hdn\\_view=1&advopt\\_display=2#tableWrap](http://network/explorer/application.html?site=57&data_type=1&graph_type=3&compareBy=race&chk_race_1=1&rate_type=1&hdn_sex=3&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=1&advopt_display=2#tableWrap). Acesso em: 17/09/2022.

49. NOGUEIRA-RODRIGUES, Angélica et al. Comparison of adenocarcinoma (ACA) and squamous cell carcinoma (SCC) of the uterine cervix in a sub-optimally screened cohort: a population-based epidemiologic study of 51,842 women in Brazil. **Gynecologic Oncology**, v. 135, n. 2, p. 292-296, 2014.

50. DE MELO POMPEI, Luciano et al. Terapêutica Hormonal da Menopausa. **Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)** – São Paulo: Leitura Médica, 2018. ISBN 978.85.84940.30.1

51. BOARDMAN, Henry, MP et al. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n3 2015. doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD002229. PMID: 15846631; PMCID: PMC4164473.

52. WHOQOL. Measuring Quality of life. **World Health Organization**. Disponível em: <https://www.who.int/tools/whoqol>. Acesso em: 18 set. 2022.

53. CELLA, David F.; TULSKY, David S. Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement. **Cancer investigation**, v. 11, n. 3, p. 327-336, 1993. Epub 1993/01/01.

54. CELLA, David F. Quality of life: concepts and definition. **Journal of pain and symptom management**, v. 9, n. 3, p. 186-192, 1994. Epub 1994/04/01.

55. OSOBA, David. Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology. **Journal of clinical oncology**, v. 12, n. 3, p. 608-616, 1994. Epub 1994/03/01.

56. ADDINGTON-HALL, Julia; KALRA, Lalit. Who should measure quality of life?. **Bmj**, v. 322, n. 7299, p. 1417-1420, 2001. Epub 2001/06/09.

57. MCQUELLON, Richard P. et al. Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. **Gynecologic oncology**, v. 101, n. 2, p. 296-304, 2006. Epub 2005/12/27.

58. MCCABE, C. et al. Methodological issues related to assessing and measuring quality of life in patients with cancer: implications for patient care. **European journal of cancer care**, v. 17, n. 1, p. 56-64, 2008. Epub 2008/01/10.
59. WENZEL, Lari et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors. **Gynecologic oncology**, v. 97, n. 2, p. 310-317, 2005. Epub 2005/05/03.
60. BARNAS, Edyta et al. The quality of life of women treated for cervical cancer. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 16, n. 1, p. 59-63, 2012. Epub 2011/04/02.
61. SONI, Mehul K.; CELLA, David. Quality of life and symptom measures in oncology: an overview. **The American journal of managed care**, v. 8, n. 18 Suppl, p. S560-73, 2002. Epub 2003/01/07.
62. STEIN, Kevin D.; SYRJALA, Karen L.; ANDRYKOWSKI, Michael A. Physical and psychological long-term and late effects of cancer. **Cancer**, v. 112, n. S11, p. 2577-2592, 2008.
63. EVERHOV, Åsa Hallqvist et al. Hormone therapy after uterine cervical cancer treatment: a Swedish population-based study. **Menopause**, v. 22, n. 6, p. 633-639, 2015.
64. RAUH, Lisa A.; PANNONE, Aaron F.; CANTRELL, Leigh A. Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: are we adhering to standard of care?. **Gynecologic oncology**, v. 147, n. 3, p. 597-600, 2017. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.09.009. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28923411.
65. BURD, Eileen M. Human papillomavirus and cervical cancer. **Clinical microbiology reviews**, v. 16, n. 1, p. 1-17, 2003. doi: 10.1128/CMR.16.1.1-17.2003. PMID: 12525422; PMCID: PMC145302.
66. NOGUEIRA-RODRIGUES, A. et al. Exploiting HPV-induced carcinogenesis for a rational drug development in cervical Cancer. **Current Cancer Drug Targets**, v. 16, n. 3, p. 249-260, 2016. doi: 10.2174/1568009616666151118115018. PMID: 26577537.
67. AARONSON, Neil K. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international

clinical trials in oncology. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 85, n. 5, p. 365-376, 1993. Epub 1993/03/03.

68. EORTC. European Organisation for Research & Treatment of Cancer - Mission & Structure. Brussels: EORTC; 2012.

69. SPRANGERS, M. A. G. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. **Quality of Life Research**, v. 2, n. 4, p. 287-295, 1993.

70. EORTC Study Group on Quality of Life. Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 1993;2(4):287-95. Epub 1993/08/01.

71. EORTC. Quality of Life Department. Disponível em: <https://qol.eortc.org/quality-of-life-department/>. Acesso em: 08 jan. 2022.

72. SILVA, Fernanda Alessandra. Validação, reprodutibilidade, aceitação e compreensão de questionários de qualidade de vida específicos para câncer de mama (IBCSG, EORTC-C30, EORTC-BR23, FACT-B+ 4). **São Paulo: Fundação Antônio Prudente**, 2008.

73. GREIMEL, Elfriede R. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. **Cancer**, v. 107, n. 8, p. 1812-1822, 2006. Epub 2006/09/16.

74. FAYERS, Peter et al. **EORTC QLQ-C30 scoring manual**. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 1995. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.

75. GREIMEL, Elfriede R. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. **Cancer**, v. 107, n. 8, p. 1812-1822, 2006.

76. LITTLE, Roderick JA; RUBIN, Donald B. **Statistical analysis with missing data**. John Wiley & Sons, 2019.

77. REIS, E. Discriminating analysis (análise discriminante). **Estatística Multivariada Aplicada**, 1997.

78. NORMAN, Geoff. Likert scales, levels of measurement and the “laws” of statistics. **Advances in health sciences education**, v. 15, n. 5, p. 625-632, 2010.

79. O'DONNELL, Rachel Louise; CLEMENT, Katherine M.; EDMONDSON, Richard J. Hormone replacement therapy after treatment for a gynaecological malignancy. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 28, n. 1, p. 32-41, 2016. doi: 10.1097/GCO.0000000000000238. PMID: 26626038.

80. IBEANU, Okechukwu et al. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: why not?. **Gynecologic oncology**, v. 122, n. 2, p. 447-454, 2011.

81. Cancer Stat Facts: Cervical Cancer. National Cancer Institute. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>. Acesso em: 16 jun. 2022

82. RAUH, Lisa A.; PANNONE, Aaron F.; CANTRELL, Leigh A. Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: are we adhering to standard of care?. **Gynecologic oncology**, v. 147, n. 3, p. 597-600, 2017. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.09.009. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28923411.

83. PLOCH, Elzbieta. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. **Gynecologic oncology**, v. 26, n. 2, p. 169-177, 1987. doi: 10.1016/0090-8258(87)90270-8. PMID: 2433195

84. VARGIU, V. et al. Hormone replacement therapy and cervical cancer: a systematic review of the literature. **Climacteric**, v. 24, n. 2, p. 120-127, 2021. doi: 10.1080/13697137.2020.1826426. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33236658.

85. REES, Margaret et al. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. **Maturitas**, v. 134, p. 56-61, 2020. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.01.005. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32059825.

86. O'GORMAN, Catherine A. et al. Attention to bone health in follow-up of gynaecological cancers in tertiary care. **Women's Health**, v. 18, p. 17455065211070747, 2022. doi: 10.1177/17455065211070747. PMID: 34994250; PMCID: PMC8744201.

87. BLAKE, Jennifer et al. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society.

**MENOPAUSE-THE JOURNAL OF THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY**, v. 28, n. 9, p. 973-997, 2021. doi: 10.1097/GME.0000000000001831. PMID: 34448749.

88. COLEMAN, Robert et al. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines. **Annals of oncology**, v. 31, n. 12, p. 1650-1663, 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.019. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32801018.

89. CANFELL, Karen et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 591-603, 2020.

90. ALLEMANI, Claudia et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). **The Lancet**, v. 385, n. 9972, p. 977-1010, 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9. Epub 2014 Nov 26. Erratum in: *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):946. PMID: 25467588; PMCID: PMC4588097.

## ANEXO A - EORTC QLQ-C30

PORTUGUESE (BRAZIL)

**EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)**

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. As informações que você fornecer permanecerão estritamente confidenciais.

Por favor, preencha suas iniciais:

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

Data de hoje (dia, mês, ano): 31

	1	2	3	4
	<b>Não Pouco Modera- Muito damente</b>			
1. Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

**Durante a última semana:**

	1	2	3	4
	<b>Não Pouco Modera- Muito damente</b>			
6. Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4

Por favor, passe à pagina seguinte

PORTUGUESE (BRAZIL)

11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4

**Durante a última semana:**

	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Modera- damente</b>	<b>Muito</b>
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido(a)?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade para se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4



## ANEXO B - EORTC QLQ - CX24

PORTUGUESE

**EORTC QLQ – CX24**

Às vezes os doentes relatam que têm os seguintes sintomas ou problemas. Por favor, indique em que medida sentiu estes sintomas ou problemas, por favor, marque com um círculo a situação mais adequada ao seu caso.

<b>Durante a semana passada:</b>	<b>Nada</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Bas- tante</b>	<b>Muito</b>
31. Teve algumas cólicas abdominais?	1	2	3	4
32. Teve alguma perda involuntária de fezes?	1	2	3	4
33. Teve sangue nas suas fezes?	1	2	3	4
34. Urinou com frequência?	1	2	3	4
35. Teve dores ou sensação de ardor ao urinar?	1	2	3	4
36. Já teve perdas involuntárias de urina?	1	2	3	4
37. Teve algum problema para esvaziar a bexiga?	1	2	3	4
38. Teve uma perna ou ambas as pernas inchadas?	1	2	3	4
39. Teve dores na parte baixa das costas (lombalgia)?	1	2	3	4
40. Notou algum formigamento/dormência ou uma diminuição da sensibilidade nas mãos ou nos pés?	1	2	3	4
41. Sentiu irritação/inflamação na vagina/vulva?	1	2	3	4

Por favor, passe para a página seguinte

PORTUGUESE

42. Teve corrimento vaginal?	1	2	3	4
43. Teve sangramento anormal pela vagina?	1	2	3	4
44. Teve fogachos e /ou calores?	1	2	3	4
45. Sentiu-se menos atraente fisicamente devido à doença e ao tratamento?	1	2	3	4
46. Sentiu-se menos feminina por causa da doença e do tratamento?	1	2	3	4
47. Sentiu-se insatisfeita com o seu corpo?	1	2	3	4

<b>Durante as 4 semanas passadas:</b>	<b>Nada</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Muito</b>
48. Esteve preocupada de que as relações sexuais pudessem ser dolorosas?	1	2	3	4
49. Teve relações sexuais?	1	2	3	4

**Responda a estas perguntas apenas se tiver tido relações sexuais durante as últimas 4 semanas**

	<b>Nada</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Muito</b>
50. Tem sentido a vagina seca durante a relação sexual?	1	2	3	4
51. Teve algum problema por estar sentindo sua vagina mais curta?	1	2	3	4
52. Teve algum problema por estar sentindo sua vagina mais apertada?	1	2	3	4

53.	Teve algum problema de dor durante a				
	relação sexual?	1	2	3	4
54.	Sentiu prazer nas relações sexuais?	1	2	3	4

## APÊNDICE A - Artigo

### LOW USE OF HORMONE THERAPY IN WOMEN WITH EARLY MENOPAUSE ARISING FROM TREATMENT FOR CERVICAL CANCER

Renata Maria de Sousa-Lima<sup>1,2,\*</sup>, Maurício Bechara Noviello<sup>1</sup>, Admário Silva Santos Filho<sup>1</sup>, Flávio Silva Brandão<sup>2,3</sup>, Isadora Gonçalves Roque<sup>1</sup>, Ewelín Wasner Machado da Silva<sup>1</sup>, Ana Beatriz Cordeiro Prates<sup>1</sup>, Luiza Moreira Gomes<sup>1</sup>, Angélica Nogueira-Rodrigues<sup>1,2</sup>

1. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
2. Oncocentro de Belo Horizonte – Grupo Oncoclínicas
3. Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte/MG

\* Corresponding author at: Oncocentro – Grupo Oncoclínicas, Rua Roma 561, 4º andar, CEP 30360-680, Belo Horizonte, MG, Brazil

Email address: renatasousalima@hotmail.com

#### ABSTRACT

**Objective:** Cervical cancer, a preventable disease, can affect women of all ages, but it is more commonly diagnosed in younger women aged between 30 and 49 years of age. Many cervical cancer patients are premenopausal at diagnosis and the treatment induces early menopause. The aim of this study was to evaluate the hormone replacement therapy (HRT) prescription in patients with iatrogenic menopause due to cervical cancer treatment and menopausal impact on clinical and social outcomes.

**Methods:** Observational, retrospective cohort study, carried out at Brazilian public health institutions, from February to December 2021. Women aged 18 to 50 years, diagnosed with cervical cancer and with menopause onset after treatment were selected and interviewed.

**Results:** One hundred and thirty patients were included, median age 40 years, CC diagnosis between 19-49 years. 44 patients, 33% of the cohort, had been advised about menopause symptoms, 23.1% about HRT, and only 20.8% received HRT. Data analysis, using Fisher's or

Pearson's chi square test, has shown that earlier age and higher education were associated with a greater probability of receiving HRT ( $p=0.021$  and  $0.001$ , respectively). Other important data, from a social point of view, is the return to work after treatment, because the vast majority of women with CC diagnosis is part of the economically active population. 52 patients (40%) did not return to their previous work until one year after the end of treatment.

**Conclusion:** A small percentage of cervical cancer survivors receive adequate information about menopause and HRT, and a smaller proportion receive HRT, a safe prescription in this clinical context, regarding oncologic outcomes. These data show the need for attention to these young women who have menopause arising from treatment, and reinforce the importance for survivorship guidelines for cervical cancer patients.

## INTRODUCTION

Cervical cancer (CC) still ranks 4th in incidence amongst women, with the global expectation of approximately 600,000 new cases and more than 340,000 deaths annually, 85% of which are in low and middle-income countries (LMIC), according to data published by the Globocan<sup>1</sup>. In Brazil, a LMIC, CC is currently the third most common cancer among women, with more than 16,000 new cases expected in 2022 and more than 6,000 deaths per year<sup>2</sup>.

Data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) statistics shows that cervical cancer is most frequently diagnosed among women aged 35-49, and median age at diagnosis is 50 years, in the USA<sup>3</sup>. In a recent Brazilian study, the median age at diagnosis was 47 years, which means that around half of the patients are pre-menopause at diagnosis<sup>4</sup>.

CC standard treatment involves radical surgery - hysterectomy with bilateral oophorectomy and/or chemoradiation, procedures that lead to premature ovarian failure<sup>5,6</sup>. In the US, natural menopause age is around 51.5 years<sup>7</sup> and, in Brazil, 51.2 years<sup>8</sup>. As most cervical cancer is diagnosed at younger ages, iatrogenic menopause is a frequent and relevant challenge for this group of patients.

The North American Menopause Society (NAMS) defines induced menopause as the cessation of menstruation that occurs after bilateral oophorectomy or ablation of iatrogenic ovarian function resulting, for example, from the use of chemotherapy and/or radiotherapy<sup>9</sup>. Menopausal symptoms onset after oophorectomy can occur within a few days after surgery and within a few weeks after chemoradiation. Symptoms are frequently sudden, and can be

more intense than in natural or spontaneous menopause, with a significant impact on women quality of life.

Hormone replacement therapy (HRT) is known to improve menopausal symptoms, such as gynecological, urinary, sexual, bone and coronary, in addition to reducing the risk of death in young women with early menopause<sup>10</sup>. Despite this evidence, HRT is not a procedure frequently performed in women with iatrogenic early menopause after treatment for cervical cancer, due to groundless concerns about recurrence risk<sup>11</sup>.

Considering the best care for CC survivors, HRT should be offered to all those who had an early iatrogenic menopause. The aim of this study was to evaluate HRT prescription frequency, the information offered to patients about menopause and HRT, as well as clinical impacts and on the patient's quality of life.

## **METHODS**

Observational, retrospective cohort study, carried out at Brazilian public health institutions, from February to December 2021.

Patient age ranging from 18 to 50 years, premenopausal at the diagnosis of stage I to IV CC, submitted to oncological treatment - surgical and/or radiotherapy and/or chemotherapy, and with treatment induced menopause, amenorrhea lasting for at least one year, were invited to take part in the study.

After consenting to participate in the study, patient medical records were reviewed and she was interviewed face-to-face. Personal and sociodemographic data, schooling, work activity before diagnosis and after treatment, diagnostic data such as histology, staging and treatment performed, and information on early menopause and HRT were collected. At the end of the interview, patients were also invited to answer quality of life questionnaires from the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). The QLQ-C30 is a validated questionnaire for all patients diagnosed with cancer and the add-on module QLQ-CX24 is aimed at patients with CC. Both are officially translated into Brazilian Portuguese and their data were processed according to the EORTC guidelines<sup>12-14</sup>.

The primary objective of the study was to evaluate the frequency of HRT in patients with early menopause derived from CC treatment and the information received about menopause and

HRT. As a secondary objective, to identify data that influences the performance of HRT and the impact on clinical outcomes and quality of life of these patients.

Differences in clinical and demographic characteristics between patient groups with regard to hormone replacement were analyzed either by the two-sample t-test or by Fisher's or Pearson's chi-square test (when the variable was quantitative or qualitative).

Research data was processed using the IBM SPSS statistical program, version 23. In all statistical tests used, a significance level of 5% was considered. Thus, associations whose p-value was less than 0.05 were considered statistically significant.

This study was carried out after approval by the ethics committee, approved in August 2020 (reference number – CAAE 33482420.5.0000.5149).

## **RESULTS**

In total, 130 patients participated in the study, aged 19 to 49 years (median 40 years), 62.3% of patients had non-white skin, and 6.2% had higher education.

Regarding social characteristics, 69.2% were married at diagnosis and, of those, 53.8% remained married after treatment.

About the histological diagnosis, 84.6% were squamous cell carcinoma, 14.6 % adenocarcinomas and 0.8% others; 41.5% were stage I, 32,3% stage II, 16.9% stage III, 1.5% stage IV and 7,7% had no staging information. 56.2% of those patients underwent surgical treatment, associated or not with complementary therapy.

Only 44 patients (33%) had been advised about menopause symptoms, 30 patients (23,1%) about HRT, and only 27 patients (20.8%) received hormone replacement.

Age and education were factors that influenced HRT. Analyzing the groups that received hormone replacement or not, younger women (up to 39 years old) received HRT more frequently (62.9%) ( $p=0.021$ ). Regarding education, HRT was more frequent in patients with higher education (24%) ( $p=0.001$ ) – Table 2.

Regarding bone health awareness, 70.8% of the patients were unaware of their status and of laboratory tests and imaging tests to screen for osteopenia/osteoporosis after menopause.

Focusing on quality of life, evaluated by the EORTC questionnaire - QLQ C30, in relation to Global Health, patients who underwent hormone replacement presented score 75.93 compared to 64.89 than patients who did not take hormone replacement ( $p=0.05$ ). Regarding

symptoms, pain was the symptom with the worse score for patients who did not undergo hormone replacement, which was statistically significant ( $p=0.006$ ).

Focusing on therapeutic modality, evaluated by the EORTC questionnaire - QLQC30 and CX24, patients who received radiotherapy or radiotherapy + chemotherapy presented worse scores in relation to global health compared to patients who did not receive it (62.18 x 78.85 and 62.41 x 78.73 respectively ( $p=0.001$ )). Sexual activity was also a factor influenced by the therapeutic modality, patients who received radiotherapy or radiotherapy + chemotherapy had worse scores compared with who did not receive it ( $p=0.042$ ).

In multivariate analysis, younger age and higher education were associated with a greater probability of receiving HRT ( $p=0.021$  and  $0.001$ , respectively).

70.8% of patients were unaware of the need for laboratory and/or imaging tests to screen for osteopenia/osteoporosis.

From the socioeconomic point of view, 74.6% of the patients were working at diagnosis - patients considered economically active. After treatment, 40% (52 patients) did not return to their previous work, considering a period of up to one year after the end of treatment. 5.4% were unemployed at diagnosis and 17.7% after treatment; 54.6% remained economically active. For patients who returned to their previous work, the global health score was statistically higher than for patients who did not return to work.

The financial difficulty was greater for patients who did not return to their previous work.

Table 1 - Sociodemographic characteristics of patients

Variable		N	%
Age at diagnosis	< 20 years old	1	0,8
	20 - 29 years old	9	6,9
	30 - 39 years old	49	37,7
	40 - 49 years old	71	54,6
Schooling	None	4	3,1
	Primary School	66	50,8

	High School	52	40,0
	University Education	8	6,2
Skin color	white	49	37,7
	black	26	20,0
	brown-latin	55	42,3
Monthly Household Income	< US\$ 100	24	18,5
	US\$ 100 - 199	42	32,3
	US\$ 200 - 399	53	40,8
	> US\$ 400	11	8,5
Marital status at diagnosis	married	90	69,2
	divorced	11	8,5
	single	28	21,5
	widow	1	,8
Marital status after treatment	married	70	53,8
	divorced	31	23,8
	single	26	20,0
	widow	3	2,3
Occupation at diagnosis	Employed	97	74,6
	Unemployed	33	26,4
Occupation after treatment	Employed	71	54,6
	Unemployed	47	36,2
	Retired	12	9,2
Work return after treatment	No	52	40,0
	Yes	47	36,2
	undisclosed	31	23,8
Histological Diagnosis	adeno	19	14,6
	cec	110	84,6

	other	1	0,8
Staging	I	54	41,5
	II	42	32,3
	III	22	16,9
	IV	2	1,5
	undisclosed	10	7,7
Menopause discussed	No	86	66,2
	Yes	44	33,8
HRT discussed	No	100	76,9
	Yes	30	23,1
HRT realized	No	103	79,2
	Yes	27	20,8
Total		130	100

Table 2 – Multivariable analysis: clinical characteristics x hormone therapy prescription

Variable		HRT				P-value
		No		Yes		
Age at diagnosis:	up to 29 y.o.	5	(4,9%)	5	(18,5%)	<b>,021</b>
	30-39	37	(35,9%)	12	(44,4%)	
	40- 49	61	(59,2%)	10	(37,0%)	
Skin color:	White	34	(55,1%)	15	(44,9%)	,087
	Black	23	(61,5%)	3	(38,5%)	
	Brown – Latin	46	(78,2%)	9	(21,8%)	
Schooling:	Primary School	55	(54,5%)	11	(44,0%)	<b>,001</b>

	High School	44	(43,6%)	8	(32,0%)	
	University Education	2	(2,0%)	6	(24,0%)	
Marital status at diagnosis:	Married	68	(66,7%)	22	(81,5%)	,317
	Divorced	10	(9,8%)	1	(3,7%)	
	Single	24	(23,5%)	4	(14,8%)	

---

## DISCUSSION

CC, a preventable disease, continues to be a leading cause of morbidity and mortality globally. It is currently the fourth cause of cancer in women in the world, and, with a median age of 50 at diagnosis, a significant proportion of patients are diagnosed before menopause. In this retrospective cohort study including 130 CC patients premenopausal at diagnosis, only a third of them were orientated about treatment related early menopause, and only 20.8% of them received HRT, and significant impact on patients QOL and sexual health was identified in the hormone deprived cohort.

CC carcinogenesis is clearly linked to HPV infection, but there is still an unfounded link between hormone replacement and cancer recurrence/progression, probably due to knowledge coming from other hormone related female cancers.

The presented data comes from Brazil, a low- and middle-income country. CC is a global problem, but its incidence and mortality are significantly higher at LMICs. The Brazilian reality probably mirrors the reality in different LMICs, but this is also a challenge for patients being treated at high income countries, as demonstrated by Everhov et al. in a Swedish study<sup>15</sup>.

Although reviews that recommend HRT for CC survivors have already been published<sup>16,17</sup>, and the knowledge that its development is not related to hormones but to HPV infection in the vast majority of patients<sup>18</sup>, a small portion receives this care. Reinforcing the necessity of survivor guideline and medical education.

The relationship of HRT with younger patients has already been reported in previous studies<sup>5,15</sup> but there was no contraindication for the vast majority of women interviewed in this study to receive HRT.

Furthermore, a prospective study that evaluated 120 patients treated for CC showed no impact on overall survival (OS) or progression free survival (PFS) between the groups that received and did not receive HRT<sup>19</sup>. There is no evidence to contraindicate the use of systemic or topical menopausal hormone therapy by women with CC, this tumor is not considered to be hormone dependent<sup>11,20</sup>.

Another important aspect revealed by this study was the patients' lack of information about bone health. More than 70% of patients were unaware of the need for laboratory and/or imaging tests to screen for osteopenia/osteoporosis. This study shows that these patients are not receiving adequate care during oncological follow-up after treatment, even though they are part of the high-risk group for the development of osteoporosis. This data corroborates a previous study showing that there is a knowledge gap or lack of attention in this care even in specialized oncology services<sup>21</sup>, since both screening for bone mass loss and the use of preventive drugs are recommended for this profile of patients<sup>22,23</sup>.

Another important finding of this study was the return to work after treatment, 40% of the patients who worked did not return to their previous work considering the return period up to one year after treatment. The unemployment rate was also higher among patients up to one year after treatment. As CC is a disease that has 85% of diagnoses in low and middle-income countries<sup>1</sup> and affects a large proportion of low-income women<sup>4</sup>, this data shows the socioeconomic impact of the disease and its consequences, of its treatment and how they directly influence the patients' quality of life.

Cervical cancer is considered a public health problem by the WHO, which has been outlining strategies for the eradication of the disease<sup>24</sup>.

The 5-year survival of CC varies worldwide from less than 40% in poorer countries to more than 70% in more developed countries, in Brazil, it is around 60%<sup>25</sup>. In this scenario, we have a large portion of female survivors who need attention not only focused on the curative treatment of the disease, but also on post-treatment care.

Guidelines are needed for a better follow-up of these early menopausal women due to cancer treatment, with more information about HRT.

Therefore, aiming at a better care for CC survivors, HRT should be offered to all those who had early menopause without other contraindications, focusing on improving their physical, sexual and mental health, despite their social, economic and/or educational background.

## REFERENCES:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49.
2. Instituto Nacional de Câncer, Brasil - Estimativa dos casos novos. (2020). Accessed June 16, 2022 [Estatísticas de câncer | INCA - Instituto Nacional de Câncer](#)
3. N. Howlader *et al.*, “SEER Cancer Statistics Review,” *J. Natl. Cancer Inst.*, 2019.
4. Rodrigues AN, de Melo AC, Calabrich AFC, Cronenberger E, Torres KL, Damian F, Cossetti R, de Azevedo CRAS, da Fonseca AJ, Nerón Y, Nunes J, Lopes A, Thomé F, Leal R, Borges G, da Silva AF, Rodrigues MF, Nunes Filho PRS, Zaffaroni F, Freitas RDS, Werutsky G, Maluf F. Characteristics of patients diagnosed with cervical cancer in Brazil: preliminary results of the prospective cohort EVITA study (EVA001/LACOG 0215). *Int J Gynecol Cancer*. 2022 Feb;32(2):141-146. doi: 10.1136/ijgc-2021-002972. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34969827.
5. Rauh LA, Pannone AF, Cantrell LA. Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: Are we adhering to standard of care? *Gynecol Oncol*. 2017 Dec;147(3):597-600. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.09.009. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28923411.
6. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. 2003 Jan;18(1):117-21. doi: 10.1093/humrep/deg016. PMID: 12525451.
7. Minkin MJ. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019 Sep;46(3):501-514. doi: 10.1016/j.ogc.2019.04.008. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31378291.
8. Pedro AO, Pinto Neto AM, Paiva LH, Osis MJ, Hardy E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar [Age at natural menopause among Brazilian women: results from a population-based survey]. *Cad Saude Publica*. 2003 Jan-Feb;19(1):17-25. Portuguese. doi: 10.1590/s0102-311x2003000100003. Epub 2003 Apr 1. PMID: 12700780.
9. Chapter 1: Menopause. The North American Menopause Society. 2022 Available: <https://www.menopause.org/publications/clinical-care-recommendations/chapter-1-menopause#:~:text=Induced%20menopause%20reference%20to%20the,by%20chemotherapy%20or%20pelvic%20radiation> [Accessed June 16, 2022]

10. Gabriel SR, Carmona L, Roque M, Sánchez GL, Bonfill X. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD002229. PMID: 15846631; PMCID: PMC4164473.
11. Vargiu V, Amar ID, Rosati A, Dinoi G, Turco LC, Capozzi VA, Scambia G, Villa P. Hormone replacement therapy and cervical cancer: a systematic review of the literature. *Climacteric.* 2021 Apr;24(2):120-127. doi: 10.1080/13697137.2020.1826426. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33236658.
12. Greimel ER, Kuljanic Vlasic K, Waldenstrom A-C, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality-of-life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer* 2006;107:1812–22.
13. EORTC. Quality of life. Available: <https://qol.eortc.org/quality-of-life/> [Accessed 14 Jul 2021].
14. Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K. EORTC QLQ-C30 scoring manual. 3rd edn, 2001. <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>
15. A.H. Everhov, T. Nyberg, K. Bergmark, et al., Hormone therapy after uterine cervical cancer treatment: a Swedish population-based study, *Menopause* 22 (6) (2015) 633–639.
16. O'Donnell RL, Clement KM, Edmondson RJ. Hormone replacement therapy after treatment for a gynaecological malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016 Feb;28(1):32-41. doi: 10.1097/GCO.000000000000238. PMID: 26626038.
17. O. Ibeanu, S.C. Modesitt, J. Ducie, V. von Gruenigen, M. Agueh, A.N. Fader, Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: why not? *Gynecol. Oncol.* 122 (2011) 447–454.
18. Cancer Stat Facts: Cervical Cancer. National Cancer Institute. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html> [Accessed: June 16, 2022]
19. Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol.* 1987 Feb;26(2):169-77. doi: 10.1016/0090-8258(87)90270-8. PMID: 2433195
20. Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plotti F, Simoncini T, Terranova C. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas.* 2020 Apr;134:56-61. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.01.005. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32059825.

21. O'Gorman CA, Minnock S, Mulhall J, Gleeson N. Attention to bone health in follow-up of gynaecological cancers in tertiary care. *Womens Health (Lond)*. 2022 Jan-Dec;18:17455065211070747. doi: 10.1177/17455065211070747. PMID: 34994250; PMCID: PMC8744201.
22. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2021 Sep 1;28(9):973-997. doi: 10.1097/GME.0000000000001831. PMID: 34448749.
23. Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, Oudard S, Bruland Ø, Flamen P, Kurth A, Van Poznak C, Aapro M, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1650-1663. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.019. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32801018.
24. Canfell K, Kim JJ, Brisson M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet* 2020;395:591–603.
25. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):977-1010. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9. Epub 2014 Nov 26. Erratum in: *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):946. PMID: 25467588; PMCID: PMC4588097.

## APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da Santa Casa - Centro de Especialidades Médicas (CEM)

**Projeto:** Avaliação da frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes

**Nome do participante:** \_\_\_\_\_  
**Número do prontuário:** \_\_\_\_\_

Este é um convite para você participar de uma pesquisa que avalia a frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes, que tem como pesquisadores responsáveis João Fernando Motta dos Santos e Renata Maria de Sousa Lima.

Este termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) fornece informações detalhadas sobre o estudo, as quais serão discutidas com você. Se você deseja participar deverá assinar este documento em duas vias, uma delas permanecerá com você e deverá ser guardada.

### Informações sobre o estudo

O motivo que nos leva a fazer este estudo é a avaliação da frequência da terapia de reposição hormonal nas pacientes que entraram em menopausa precoce devido ao tratamento do câncer de colo do útero, e o resultado disso em alterações na sua saúde (impactos clínicos) e na qualidade de vida dessas mulheres, tendo recebido ou não a reposição hormonal.

Caso você decida participar dessa pesquisa será realizada uma entrevista que terá duração em torno de 30 (trinta) minutos, a ser realizada no dia de sua consulta de controle no Ambulatório de Ginecologia do Centro de Especialidade Médicas (CEM) da Santa Casa de Belo Horizonte. Nessa entrevista será aplicado um questionário composto por 3 (três) partes complementares, e outros dados relacionados ao diagnóstico e tratamento serão coletados do seu prontuário. Os dados a serem coletados pretendem evidenciar a frequência da reposição hormonal, os sintomas acarretados pela menopausa precoce e o impacto da reposição hormonal em doenças e em sua qualidade de vida.

Versão 3.2 de 12 de abril de 2021

Rubrica do Participante

Rubrica Pesquisador

--	--

Você tem o direito de recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer momento e/ou fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo para você. Sua participação é voluntária. A escolha de participar depende apenas de sua vontade. Qualquer que seja a sua decisão, ela não afetará a qualidade do seu acompanhamento ou a sua relação com seu médico.

Os dados que você irá nos fornecer serão anônimos e confidenciais. Você será identificada somente pelas iniciais do seu nome e pelo seu número no estudo. Você não será identificada em nenhum relatório ou publicação resultantes desse estudo. Os resultados das análises dos dados coletados serão divulgados apenas em congressos e/ou publicações científicas, não havendo divulgação de nenhum dado que possa identificá-la, como nome, endereço, telefone e/ou qualquer outro dado. Todas as legislações, resoluções e códigos de ética vigentes no Brasil serão cumpridos em todas as etapas dessa pesquisa.

### **Possíveis riscos e benefícios**

O principal objetivo do estudo é a coleta de dados sobre a sua doença, que serão muito importantes para avaliar a frequência da reposição hormonal e a qualidade de vida das pacientes com menopausa precoce induzida pelo tratamento do câncer de colo de útero. E o resultado dessa pesquisa poderá trazer melhorias nos cuidados das pacientes, tendo seus tratamentos otimizados. Caso decida participar deste estudo, seus riscos serão mínimos. O maior risco seria o de quebra de confidencialidade e de abertura accidental dos seus dados codificados, que significa a visualização de seus dados pessoais através do questionário preenchido, mas isso será muito difícil de ocorrer. Caso se sinta constrangida em responder alguma das perguntas do questionário, que julgue ser de foro íntimo poderá deixar em branco, sem acarretar nenhum prejuízo para você e/ou para pesquisa.

### **Novas informações**

Você será comunicado sobre quaisquer novas informações importantes a respeito deste estudo que possam mudar sua vontade de continuar nele. Sempre que isso acontecer, você deverá assinar um novo documento como este explicando que foi informada das mudanças e que concorda em continuar participando da pesquisa.

--	--

### **Custos da participação**

Você não terá despesas pessoais em qualquer momento do estudo e também não haverá bonificação pela participação.

### **Compensação por lesão ou doença**

Como esta pesquisa não envolve novos remédios nem intervenções que possam prejudicar sua saúde, não nos responsabilizamos pelas despesas médicas ou por reparação de danos durante seu tratamento.

### **Obtendo informações adicionais**

Você tem o direito de fazer as perguntas que quiser sobre o estudo, a qualquer momento. Se você tiver qualquer problema ou alguma dúvida sobre a pesquisa ou sobre seus direitos, ou questões éticas, você poderá ligar para os médicos responsáveis pelo estudo – João Fernando Motta dos Santos (31)99137.9386, ou Renata Maria de Sousa Lima no telefone (31)98745.9792, email [renatasousalima@hotmail.com](mailto:renatasousalima@hotmail.com). Você também pode ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte – Ensino e Pesquisa, que aprovou a realização deste estudo, no telefone (31) 3238.8933, localizado na Rua Álvares Maciel, nº611, Bairro Santa Efigênia - Belo Horizonte - MG - CEP 30.150- 250, e-mail: [comitedeetica@santacasabh.org.br](mailto:comitedeetica@santacasabh.org.br). Além disso, você também pode entrar em contato com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP pelo número (61) 3315-5878.

Este termo de consentimento será preenchido em duas vias originais, ambas identificadas com seu nome, datadas, assinadas e rubricadas, tanto por você quanto pelo médico do estudo, sendo que uma via original será retida por você e outra arquivada pelo pesquisador.

--	--

### **Consentimento Livre e Esclarecido**

Após ter sido esclarecido sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados nessa pesquisa, além de conhecer os riscos e benefícios que ela trará para mim, e ter ficado ciente de todos os meus direitos, concordo em participar da pesquisa: Avaliação da frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes, e autorizo a divulgação das informações por mim fornecidas em congressos e/ou publicações científicas desde que nenhum dado possa me identificar. O médico do estudo esclareceu essas informações e respondeu adequadamente todas as minhas dúvidas. Concordo então, de forma espontânea, em participar deste estudo.

Ao assinar este termo, não renuncio a nenhum dos meus direitos legais como participante de um estudo. Recebi uma via original assinada, rubricada e datada por mim e pelo pesquisador para guardar comigo.

Belo Horizonte, \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_

---

Assinatura do participante

### **Declaração do pesquisador responsável**

Como pesquisador responsável pela pesquisa: Avaliação da frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes, declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do mesmo. Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Belo Horizonte, \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_

---

Assinatura do pesquisador

4

Versão 3.2 de 12 de abril de 2021

Rubrica do Participante

Rubrica Pesquisador

--	--

## APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da Santa Casa - Oncologia

**Projeto:** Avaliação da frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes

**Nome do participante:** \_\_\_\_\_

**Número do prontuário:** \_\_\_\_\_

Este é um convite para você participar de uma pesquisa que avalia a frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes, que tem como pesquisadores responsáveis Flávio Silva Brandão e Renata Maria de Sousa Lima.

Este termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) fornece informações detalhadas sobre o estudo, as quais serão discutidas com você. Se você deseja participar deverá assinar este documento em duas vias, uma delas permanecerá com você e deverá ser guardada.

### Informações sobre o estudo

O motivo que nos leva a fazer este estudo é a avaliação da frequência da terapia de reposição hormonal nas pacientes que entraram em menopausa precoce devido ao tratamento do câncer de colo do útero, e o resultado disso em alterações na sua saúde (impactos clínicos) e na qualidade de vida dessas mulheres, tendo recebido ou não a reposição hormonal.

Caso você decida participar dessa pesquisa será realizada uma entrevista que terá duração em torno de 30 (trinta) minutos, a ser realizada no dia de sua consulta de controle no serviço de oncologia da Santa Casa de Belo Horizonte.

Nessa entrevista será aplicado um questionário composto por 3 (três) partes complementares, e outros dados relacionados ao diagnóstico e tratamento serão coletados do seu prontuário. Os dados a serem coletados pretendem evidenciar a frequência da reposição hormonal, os sintomas acarretados pela menopausa precoce e o impacto da reposição hormonal em doenças e em sua qualidade de vida.

1

Versão 3.2 de 12 de abril de 2021

Rubrica do Participante

Rubrica Pesquisador

--	--

Os dados que você irá nos fornecer serão anônimos e confidenciais. Você será identificada somente pelas iniciais do seu nome e pelo seu número no estudo. Você não será identificada em nenhum relatório ou publicação resultantes desse estudo. Os resultados das análises dos dados coletados serão divulgados apenas em congressos e/ou publicações científicas, não havendo divulgação de nenhum dado que possa identificá-la, como nome, endereço, telefone e/ou qualquer outro dado. Todas as legislações, resoluções e códigos de ética vigentes no Brasil serão cumpridos em todas as etapas dessa pesquisa.

### **Possíveis riscos e benefícios**

O principal objetivo do estudo é a coleta de dados sobre a sua doença, que serão muito importantes para avaliar a frequência da reposição hormonal e a qualidade de vida das pacientes com menopausa precoce induzida pelo tratamento do câncer de colo de útero. E o resultado dessa pesquisa poderá trazer melhorias nos cuidados das pacientes, tendo seus tratamentos otimizados. Caso decida participar deste estudo, seus riscos serão mínimos. O maior risco seria o de quebra de confidencialidade e de abertura acidental dos seus dados codificados, que significa a visualização de seus dados pessoais através do questionário preenchido, mas isso será muito difícil de ocorrer. Caso se sinta constrangida em responder alguma das perguntas do questionário, que julgue ser de foro íntimo poderá deixar em branco, sem acarretar nenhum prejuízo para você e/ou para pesquisa.

### **Novas informações**

Você será comunicado sobre quaisquer novas informações importantes a respeito deste estudo que possam mudar sua vontade de continuar nele. Sempre que isso acontecer, você deverá assinar um novo documento como este explicando que foi informada das mudanças e que concorda em continuar participando da pesquisa.

### **Custos da participação**

Você não terá despesas pessoais em qualquer momento do estudo e também não haverá bonificação pela participação.

### **Compensação por lesão ou doença**

Como esta pesquisa não envolve novos remédios nem intervenções que possam prejudicar sua saúde, não nos responsabilizamos pelas despesas médicas ou por reparação de danos durante seu tratamento.

--	--

### **Obtendo informações adicionais**

Você tem o direito de fazer as perguntas que quiser sobre o estudo, a qualquer momento. Se você tiver qualquer problema ou alguma dúvida sobre a pesquisa ou sobre seus direitos, ou questões éticas, você poderá ligar para os médicos responsáveis pelo estudo – Flávio Silva Brandão (31)99277.5698, e-mail [flavio.brandao@medicos.oncoclinicas.com](mailto:flavio.brandao@medicos.oncoclinicas.com) ou Renata Maria de Sousa Lima no telefone (31)98745.9792, email [renatasousalima@hotmail.com](mailto:renatasousalima@hotmail.com). Você também pode ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte – Ensino e Pesquisa, que aprovou a realização deste estudo, no telefone (31) 3238.8933, localizado na Rua Álvares Maciel, nº611, Bairro Santa Efigênia - Belo Horizonte - MG - CEP 30.150-250, e-mail: [comitedeetica@santacasabh.org.br](mailto:comitedeetica@santacasabh.org.br). Além disso, você também pode entrar em contato com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP pelo número (61) 3315-5878.

Este termo de consentimento será preenchido em duas vias originais, ambas identificadas com seu nome, datadas, assinadas e rubricadas, tanto por você quanto pelo médico do estudo, sendo que uma via original será retida por você e outra arquivada pelo pesquisador.

### **Consentimento Livre e Esclarecido**

Após ter sido esclarecido sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados nessa pesquisa, além de conhecer os riscos e benefícios que ela trará para mim, e ter ficado ciente de todos os meus direitos, concordo em participar da pesquisa: Avaliação da frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes, e autorizo a divulgação das informações por mim fornecidas em congressos e/ou publicações científicas desde que nenhum dado possa me identificar. O médico do estudo esclareceu essas informações e respondeu adequadamente todas as minhas dúvidas. Concordo então, de forma espontânea, em participar deste estudo.

Ao assinar este termo, não renuncio a nenhum dos meus direitos legais como participante de um estudo. Recebi uma via original assinada, rubricada e datada por mim e pelo pesquisador para guardar comigo.

Versão 3.2 de 12 de abril de 2021

Rubrica do Participante

Rubrica Pesquisador

--	--

Belo Horizonte, \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_

---

Assinatura do participante

**Declaração do pesquisador responsável**

Como pesquisador responsável pela pesquisa: Avaliação da frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes, declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do mesmo. Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Belo Horizonte, \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_

---

Assinatura do pesquisador

4

Versão 3.2 de 12 de abril de 2021

Rubrica do Participante

Rubrica Pesquisador

--	--

## APÊNDICE D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Hospital da Baleia

**Projeto:** Avaliação da frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes.

**Nome do participante:** \_\_\_\_\_

**Número do prontuário:** \_\_\_\_\_

Este é um convite para você participar de uma pesquisa que avalia a frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes, que tem como pesquisadores responsáveis Admário Silva Santos Filho e Renata Maria de Sousa Lima.

Este termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) fornece informações detalhadas sobre o estudo, as quais serão discutidas com você. Se você deseja participar deverá assinar este documento em duas vias, uma delas permanecerá com você e deverá ser guardada.

### Informações sobre o estudo

O motivo que nos leva a fazer este estudo é a avaliação da frequência da terapia de reposição hormonal nas pacientes que entraram em menopausa precoce devido ao tratamento do câncer de colo do útero, e o resultado disso em alterações na sua saúde (impactos clínicos) e na qualidade de vida dessas mulheres, tendo recebido ou não a reposição hormonal.

Caso você decida participar dessa pesquisa será realizada uma entrevista que terá duração em torno de 30 (trinta) minutos, a ser realizada no dia de sua consulta de controle no Ambulatório de Ginecologia do Hospital da Baleia. Nessa entrevista será aplicado um questionário composto por 3 (três) partes complementares, e outros dados relacionados ao diagnóstico e tratamento serão coletados do seu prontuário. Os dados a serem coletados pretendem evidenciar a frequência da reposição hormonal, os sintomas acarretados pela menopausa precoce e o impacto da reposição hormonal em doenças e em sua qualidade de vida.

--	--

Você tem o direito de recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer momento e/ou fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo para você. Sua participação é voluntária. A escolha de participar depende apenas de sua vontade. Qualquer que seja a sua decisão, ela não afetará a qualidade do seu acompanhamento ou a sua relação com seu médico.

Os dados que você irá nos fornecer serão anônimos e confidenciais. Você será identificada somente pelas iniciais do seu nome e pelo seu número no estudo. Você não será identificada em nenhum relatório ou publicação resultantes desse estudo. Os resultados das análises dos dados coletados serão divulgados apenas em congressos e/ou publicações científicas, não havendo divulgação de nenhum dado que possa identificá-la, como nome, endereço, telefone e/ou qualquer outro dado. Todas as legislações, resoluções e códigos de ética vigentes no Brasil serão cumpridos em todas as etapas dessa pesquisa.

### **Possíveis riscos e benefícios**

O principal objetivo do estudo é a coleta de dados sobre a sua doença, que serão muito importantes para avaliar a frequência da reposição hormonal e a qualidade de vida das pacientes com menopausa precoce induzida pelo tratamento do câncer de colo de útero. E o resultado dessa pesquisa poderá trazer melhorias nos cuidados das pacientes, tendo seus tratamentos otimizados. Caso decida participar deste estudo, seus riscos serão mínimos. O maior risco seria o de quebra de confidencialidade e de abertura acidental dos seus dados codificados, que significa a visualização de seus dados pessoais através do questionário preenchido, mas isso será muito difícil de ocorrer. Caso se sinta constrangida em responder alguma das perguntas do questionário, que julgue ser de foro íntimo poderá deixar em branco, sem acarretar nenhum prejuízo para você e/ou para pesquisa.

### **Novas informações**

Você será comunicado sobre quaisquer novas informações importantes a respeito deste estudo que possam mudar sua vontade de continuar nele. Sempre que isso acontecer, você deverá assinar um novo documento como este explicando que foi informada das mudanças e que concorda em continuar participando da pesquisa.

### **Custos da participação**

Você não terá despesas pessoais em qualquer momento do estudo e também não haverá bonificação pela participação.

--	--

### **Compensação por lesão ou doença**

Como esta pesquisa não envolve novos remédios nem intervenções que possam prejudicar sua saúde, não nos responsabilizamos pelas despesas médicas ou por reparação de danos durante seu tratamento.

### **Obtendo informações adicionais**

Você tem o direito de fazer as perguntas que quiser sobre o estudo, a qualquer momento. Se você tiver qualquer problema ou alguma dúvida sobre a pesquisa ou sobre seus direitos, ou questões éticas, você poderá ligar para os médicos responsáveis pelo estudo – Renata Maria de Sousa Lima no telefone (31) 98745.9792, email: [renatasousalima@hotmail.com](mailto:renatasousalima@hotmail.com) ou para Admário Silva Santos Filho no telefone (31) 99949.9200, email: [admario@ufmg.br](mailto:admario@ufmg.br). Você também pode ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Baleia (CEP), que aprovou a realização deste estudo, no telefone (31) 3489.1548, localizado na Rua Juramento, nº1.464, Bairro Saudade - Belo Horizonte - MG - CEP 30.285-408; email: [CEP@hospitaldabaleia.org.br](mailto:CEP@hospitaldabaleia.org.br). Além disso, você também pode entrar em contato com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP pelo número (61) 3315- 5878.

Este termo de consentimento será preenchido em duas vias originais, ambas identificadas com seu nome, datadas, assinadas e rubricadas, tanto por você quanto pelo médico do estudo, sendo que uma via original será retida por você e outra arquivada pelo pesquisador.

### **Consentimento Livre e Esclarecido**

Após ter sido esclarecido sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados nessa pesquisa, além de conhecer os riscos e benefícios que ela trará para mim, e ter ficado ciente de todos os meus direitos, concordo em participar da pesquisa: Avaliação da frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes, e autorizo a divulgação das informações por mim fornecidas em congressos e/ou publicações científicas desde que nenhum dado possa me identificar. O médico do estudo esclareceu essas informações e respondeu adequadamente todas as minhas dúvidas. Concordo então, de forma espontânea, em participar deste estudo.

3

Versão 3.1 de 12 de abril de 2021

Rubrica do Participante

Rubrica Pesquisador

--	--

Ao assinar este termo, não renuncio a nenhum dos meus direitos legais como participante de um estudo. Recebi uma via original assinada, rubricada e datada por mim e pelo pesquisador para guardar comigo.

Belo Horizonte, \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_

---

Assinatura do participante

### **Declaração do pesquisador responsável**

Como pesquisador responsável pela pesquisa: Avaliação da frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes, declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do mesmo. Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Belo Horizonte, \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_

---

Assinatura do pesquisador

4

Versão 3.1 de 12 de abril de 2021

Rubrica do Participante

Rubrica Pesquisador

--	--

## **APÊNDICE E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Hospital das Clínicas (HC/UFMG)**

**Projeto:** Avaliação da frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes

**Nome do participante:** \_\_\_\_\_

**Número do prontuário:** \_\_\_\_\_

Este é um convite para você participar de uma pesquisa que avalia a frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes, que tem como pesquisadores responsáveis Renata Maria de Sousa Lima e Angélica Nogueira Rodrigues.

Este termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) fornece informações detalhadas sobre o estudo, as quais serão discutidas com você. Se você deseja participar deverá assinar este documento em duas vias, uma delas permanecerá com você e deverá ser guardada.

### **Informações sobre o estudo**

O motivo que nos leva a fazer este estudo é a avaliação da frequência da terapia de reposição hormonal nas pacientes que entraram em menopausa precoce devido ao tratamento do câncer de colo do útero, e o resultado disso em alterações na sua saúde (impactos clínicos) e na qualidade de vida dessas mulheres, tendo recebido ou não a reposição hormonal.

Caso você decida participar dessa pesquisa será realizada uma entrevista que terá duração em torno de 30 (trinta) minutos, a ser realizada no dia de sua consulta de controle no serviço de oncologia – Ambulatório Borges da Costa HC/UFMG. Nessa entrevista será aplicado um questionário composto por 3 (três) partes complementares, e outros dados relacionados ao diagnóstico e tratamento serão coletados do seu prontuário.

1

Versão 3 de 12 de agosto de 2020

<i>Rubrica do Participante</i>	<i>Rubrica Pesquisador</i>

Os dados a serem coletados pretendem evidenciar a frequência da reposição hormonal, os sintomas acarretados pela menopausa precoce e o impacto da reposição hormonal em doenças e em sua qualidade de vida

Você tem o direito de recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer momento e/ou fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo para você. Sua participação é voluntária. A escolha de participar depende apenas de sua vontade. Qualquer que seja a sua decisão, ela não afetará a qualidade do seu acompanhamento ou a sua relação com seu médico.

Os dados que você irá nos fornecer serão anônimos e confidenciais. Você será identificada somente pelas iniciais do seu nome e pelo seu número no estudo. Você não será identificada em nenhum relatório ou publicação resultantes desse estudo. Os resultados das análises dos dados coletados serão divulgados apenas em congressos e/ou publicações científicas, não havendo divulgação de nenhum dado que possa identificá-la, como nome, endereço, telefone e/ou qualquer outro dado. Todas as legislações, resoluções e códigos de ética vigentes no Brasil serão cumpridos em todas as etapas dessa pesquisa.

### **Possíveis riscos e benefícios**

O principal objetivo do estudo é a coleta de dados sobre a sua doença, que serão muito importantes para avaliar a frequência da reposição hormonal e a qualidade de vida das pacientes com menopausa precoce induzida pelo tratamento do câncer de colo de útero. E o resultado dessa pesquisa poderá trazer melhorias nos cuidados das pacientes, tendo seus tratamentos otimizados. Caso decida participar deste estudo, seus riscos serão mínimos. O maior risco seria o de quebra de confidencialidade e de abertura acidental dos seus dados codificados, que significa a visualização de seus dados pessoais através do questionário preenchido, mas isso será muito difícil de ocorrer. Caso de sinta constrangida em responder alguma das perguntas do questionário, que julgue ser de foro íntimo, poderá deixar em branco, sem acarretar nenhum prejuízo para você e/ou para pesquisa.

### **Novas informações**

Você será comunicado sobre quaisquer novas informações importantes a respeito deste estudo que possam mudar sua vontade de continuar nele. Sempre que isso acontecer, você deverá assinar um novo documento como este explicando que foi informada das mudanças e que concorda em continuar participando da pesquisa.

2

Versão 3 de 12 de agosto de 2020

<i>Rubrica do Participante</i>	<i>Rubrica Pesquisador</i>

### **Custos da participação**

Você não terá despesas pessoais em qualquer momento do estudo e também não haverá bonificação pela participação.

### **Compensação por lesão ou doença**

Como esta pesquisa não envolve novos remédios nem intervenções que possam prejudicar sua saúde, não nos responsabilizamos pelas despesas médicas ou por reparação de danos durante seu tratamento.

### **Obtendo informações adicionais**

Você tem o direito de fazer as perguntas que quiser sobre o estudo, a qualquer momento. Se você tiver qualquer problema ou alguma dúvida sobre a pesquisa ou sobre seus direitos, ou questões éticas, você poderá ligar para as médicas responsáveis pelo estudo – Renata Maria de Sousa Lima no telefone (31) 98745.9792, email [renatasousalima@hotmail.com](mailto:renatasousalima@hotmail.com) ou para a Angélica Nogueira Rodrigues no telefone (31) 99654.3307, email [angélica.onco@me.com](mailto:angélica.onco@me.com). Você também pode ligar para o **Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP**, que aprovou a realização deste estudo, no telefone (31) 3409-4592 (horário de funcionamento: segunda a sexta das 9h às 11h e das 14h às 16h), localizado na Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha - Belo Horizonte - MG - CEP 31270-901, Unidade Administrativa II - 2º Andar - Sala: 2005; e-mail: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br). Além disso, você também pode entrar em contato com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP pelo número (61) 3315-5878.

Este termo de consentimento será preenchido em duas vias originais, ambas identificadas com seu nome, datadas, assinadas e rubricadas, tanto por você quanto pelo médico do estudo, sendo que uma via original será retida por você e outra arquivada pelo pesquisador.

<i>Rubrica do Participante</i>	<i>Rubrica Pesquisador</i>

***Consentimento Livre e Esclarecido***

Após ter sido esclarecido sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados nessa pesquisa, além de conhecer os riscos e benefícios que ela trará para mim, e ter ficado ciente de todos os meus direitos, concordo em participar da pesquisa: Avaliação da frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes, e autorizo a divulgação das informações por mim fornecidas em congressos e/ou publicações científicas desde que nenhum dado possa me identificar. O médico do estudo esclareceu essas informações e respondeu adequadamente todas as minhas dúvidas. Concordo então, de forma espontânea, em participar deste estudo.

Ao assinar este termo, não renuncio a nenhum dos meus direitos legais como participante de um estudo. Recebi uma via original assinada, rubricada e datada por mim e pelo pesquisador para guardar comigo.

Belo Horizonte, \_\_ / \_\_ / 20\_\_

---

Assinatura do participante

Versão 3 de 12 de agosto de 2020

4

<i>Rubrica do Participante</i>	<i>Rubrica Pesquisador</i>

***Declaração do pesquisador responsável***

Como pesquisador responsável pela pesquisa: Avaliação da frequência de reposição hormonal em pacientes que tiveram menopausa induzida precocemente pelo tratamento de câncer de colo de útero e o impacto em desfechos clínicos e na qualidade de vida dessas pacientes, declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do mesmo. Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Belo Horizonte, \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_

---

Assinatura do pesquisador



**17.1.** Se sim, quantas vezes por semana:

1-2vezes (0)      3-4 vezes (1)      >4 vezes (2)

**18.** Hábitos de vida:

**18.2** Tabagista: Não (0)      Sim (1)

**18.2.** Etilista: Não (0)      Sim (1)

**19** História Reprodutiva:

**19.1** Menarca:

**19.2.** Idade da primeira relação sexual:

**19.3.** G      P      A

**19.4.** História de DST: Não (0)      Sim (1). Se sim, qual:

**20** Data do diagnóstico:

**21** Idade ao diagnóstico:

**22** Diagnóstico histológico: CEC (0)      Adenocarcinoma (1)

**23** Estadiamento: IA (0) IB (1) IIA (2) IIB (3) IIIA (4) IIIB (5)  
IIIC (6) IVA (7) IVB (8)

**24** Início do tratamento:

**25** Tratamento:

**25.1.** Cirúrgico com ooforectomia: Não (0)      Sim (1)      Desconhecido  
(2)

**25.2.** Radioterapia: Não (0)      Sim (1)      Desconhecido (2)

**25.3.** Quimioterapia (QT): Não (0) Sim (1)      Desconhecido (2)

**26** Se quimioterapia, qual esquema: (droga / intervalo dos ciclos / nº de ciclos)

**27** Data final do tratamento:

**28** Data da primeira consulta de seguimento:

**29** Foi conversado sobre menopausa?

Não (0) Sim (1)      Desconhecido (2)

**30** Confirmação de menopausa:

Ooforectomia bilateral (0)    Amenorréia 12 meses ou + (1)    Exames laboratoriais (2)

**31** Idade da menopausa:

**32** Foi conversado sobre reposição hormonal?

Não (0)    Sim (1)    Desconhecido (2)

**33** Foi realizada reposição hormonal: Não (0)    Sim (1)

**34** Data de início da reposição hormonal:

**35** Idade ao início da reposição hormonal:

**36** Qual medicação usada na reposição hormonal:

**37** Qual via de administração:

Via oral (0)    Transdérmico (1)    Vaginal(2)

**38** Data de fim da reposição hormonal:

**39** Idade ao fim da reposição hormonal:

**40** Apresentava alterações **ANTES do tratamento do câncer**, como:

**40.1.** Vulvovaginais (atrofia vaginal, prurido vulvo-vaginal, dispareunia, corrimento):

Não (0)    Sim (1)    Desconhecido (2)

**40.2.** Urinárias (dor/ardor, urgência, incontinência, cistite de repetição):

Não (0)    Sim (1)    Desconhecido (2)

**40.3.** Ansiedade, irritabilidade, depressão:

Não (0)    Sim (1)    Desconhecido (2)

**40.4.** Insônia:

Não (0)    Sim (1)    Desconhecido (2)

**40.5.** Osteopenia e/ou osteoporose:

Não (0)    Sim (1)    Desconhecido (2)

**40.5.1.** Se **SIM**, após o tratamento do câncer houve piora:

Não (0)    Sim (1)    Desconhecido (2)

**40.5.2.** Se **NÃO**, após o tratamento houve o surgimento:

Não (0) Sim (1) Desconhecido (2)

**40.5.3.** Se **SIM**, e recebe ou recebeu reposição hormonal, houve melhora:

Não (0) Sim (1) Desconhecido (2)

**40.5.4.** Se **NÃO**, e recebe ou recebeu reposição hormonal, houve surgimento de osteopenia/osteoporose:

Não (0) Sim (1) Desconhecido (2)

**40.6.** HAS, DM, dislipidemia ou tomava medicamentos para controlar esses problemas?

Não (0) Sim (1) Desconhecido (2)

**40.6.1.** Se **SIM**, após o tratamento do câncer, houve piora do controle da HAS, do diabetes, do colesterol ou houve necessidade de aumentar os medicamentos para controlar estes problemas?

Não (0) Sim (1) Desconhecido (2)

**40.6.2.** Se **NÃO**, após o tratamento do câncer, houve surgimento de HAS, DM ou dislipidemia ou houve necessidade de iniciar medicamentos para controlar estes problemas?

Não (0) Sim (1) Desconhecido (2)

**40.6.3.** Se **SIM**, e recebe ou recebeu reposição hormonal, houve melhora do controle da HAS, do diabetes ou do colesterol?

Não (0) Sim (1) Desconhecido (2)

**40.6.4.** Se **NÃO**, e recebe ou recebeu reposição hormonal, houve surgimento de HAS, DM ou DLP ou houve necessidade de iniciar medicamentos para controlar estes problemas?

Não (0) Sim (1) Desconhecido (2)

**40.7.** Já havia apresentado quadro de IAM. AVE ou tromboembólico?

Não (0) Sim (1) Desconhecido (2)

**40.7.1.** Se **SIM**, após o tratamento do câncer, você apresentou um novo evento de IAM, AVE ou tromboembólico, após entrar na menopausa?

Não (0) Sim (1) Desconhecido (2)

**40.7.2.** Se **NÃO**, após o tratamento para o câncer, você apresentou um primeiro evento de IAM, AVE ou tromboembólico, após entrar na menopausa?

Não (0) Sim (1) Desconhecido (2)

**40.7.3.** Se **SIM**, e recebe ou recebeu reposição hormonal, você apresentou um NOVO evento de IAM, AVE ou tromboembólico após entrar na menopausa?

Não (0) Sim (1) Desconhecido (2)

**40.7.4.** Se **NÃO**, e recebe ou recebeu reposição hormonal, você apresentou um primeiro evento de IAM, AVE ou tromboembólico após entrar na menopausa?

Não (0) Sim (1) Desconhecido (2)