

Universidade Federal do
Maranhão Centro de Ciências
Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Doutorado em Ciências da Saúde

**ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DE MULHERES COM CÂNCER DE COLO DO
ÚTERO AVANÇADO E RECORRENTE/METASTÁTICO EM
TRATAMENTO COM QUIMIOTERAPIA PALIATIVA**

PABLINE MEDEIROS VERZARO

São Luís
2024

PABLINE MEDEIROS VERZARO

**ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DE MULHERES COM CÂNCER DE COLO DO ÚTERO
AVANÇADO E RECORRENTE/METASTÁTICO EM TRATAMENTO COM
QUIMIOTERAPIA PALIATIVA**

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientador (a): Prof. Dr. João Batista Santos Garcia

São Luís
2024

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Medeiros Verzaro, Pabline.

ANÁLISE DA SOBREVIDA DE MULHERES COM CÂNCER DE COLO DO ÚTERO AVANÇADO E RECORRENTE/METASTÁTICO EM TRATAMENTO COM QUIMIOTERAPIA PALIATIVA / Pabline Medeiros Verzaro. - 2024.

135 f.

Orientador(a): João Batista Santos Garcia.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2024.

1. Neoplasias do Colo do Útero. 2. Sobrevida. 3. Antineoplásicos. 4. Cuidados Paliativos Na Terminalidade da Vida. I. Santos Garcia, João Batista. II. Título.

PABLINE MEDEIROS VERZARO

**ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DE MULHERES COM CÂNCER DE COLO DO ÚTERO
AVANÇADO E RECORRENTE/METASTÁTICO EM TRATAMENTO COM
QUIMIOTERAPIA PALIATIVA**

Tese apresentada ao Programa de
Pós- Graduação em Ciências da
Saúde da Universidade Federal do
Maranhão, como requisito parcial
para obtenção do título de Doutora
em Ciências daSaúde.

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Joao Batista Santos Garcia (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra Alcione Miranda dos Santos (1º Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra. Vanda Maria Ferreira Simões (2º Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Gyl Eanes Barros Silva (3º Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Caio Fernando Ferreira Coelho (4º Examinador)
UNDB Centro Universitário

“Não acrescente dias à vida,
mas dê mais vida aos dias.”

Dame Cicely Saunders.

Dedico esta tese aos meus pais, que sempre foram minha fonte de inspiração e força:

Para minha mãe, Conceição Medeiros da Hora, cujo amor e apoio inestimáveis são a base de todas as minhas conquistas, e cujos ensinamentos, valores e exemplos de vida sempre guiam os meus passos.

E para meu pai, José Francisco Verzaro, in memoriam. Sua presença, embora não mais física, é sentida em cada realização e em cada momento de reflexão.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, cuja graça e misericórdia me sustentaram em cada etapa desta jornada. Sua presença constante me deu força e coragem para superar os desafios.

À Universidade Federal do Maranhão, especialmente ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, por ter sido uma parte essencial da minha formação acadêmica e pela flexibilização e apoio durante a pandemia que foi essencial para que pudéssemos continuar nossos estudos, mesmo diante dos desafios sem precedentes que enfrentamos. Agradeço a todos os professores, especialmente ao professor Paulo Vítor Soeiro, cujas palavras de apoio durante as aulas me motivaram e fizeram com que eu me sentisse capaz de concluir este desafio. Que o senhor continue sempre inspirando os alunos através do seu exemplo e dedicação.

Expresso minha profunda gratidão ao Dr. João Batista Santos Garcia, meu orientador, chefe e amigo. Sua orientação e ensinamentos sobre o alívio do sofrimento humano despertaram em mim uma paixão avassaladora pela causa dos cuidados paliativos. Sou grata pela oportunidade que me deu de concorrer a uma vaga neste programa tão almejado e pela autonomia e confiança depositadas na condução deste estudo.

À minha família, que sempre foi minha base e meu suporte incondicional. À minha mãe, Conceição Medeiros da Hora, cujos ensinamentos, valores e exemplos de vida sempre guiam os meus passos. Mãe, seu exemplo de resiliência e generosidade é uma inspiração constante para mim. Desde os meus primeiros passos até este marco significativo da minha vida acadêmica, você esteve ao meu lado, oferecendo conselhos valiosos e um amor incondicional que não conhece limites.

Ao meu pai, José Francisco Verzaro, cuja presença, embora não mais física, é sentida em cada realização e em cada momento de reflexão. Mesmo não estando mais no plano físico, sei que continua a me iluminar e a guiar nos caminhos do bem.

Ao meu companheiro Valden Monteles, agradeço por toda a ajuda e apoio. Sua presença ao meu lado tornou esta jornada mais leve.

Aos meus amigos Ingrid de Campos Albuquerque, por toda a orientação e assistência; Rafael Marques de Pádua, por me transformar na rainha do Excel; e Nathália Gonçalves, pelo apoio e escuta sensível nos momentos difíceis.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão ao Hospital do Câncer Aldenora Bello e a todos os colegas de trabalho pelo apoio. Especial agradecimento à minha gerente de enfermagem, Bruna Rafaela Carvalho Andrade, por seu incansável apoio. Bruna é uma líder excepcional, sempre nos incentivando a ser enfermeiros que fazem a diferença e cuidando de nós nos momentos mais difíceis. Agradeço imensamente pela flexibilidade concedida para cumprir as disciplinas do programa e pelo suporte quando enfrentei a perda de meu pai durante a pandemia, ela me ajudou com todas questões burocráticas da funerária e gentilmente me ofereceu 15 dias de férias para que eu pudesse me reorganizar e apoiar minha mãe nesse período difícil. Essa generosidade será sempre lembrada com carinho em meu coração.

Também agradeço à enfermeira coordenadora do Registro Hospitalar do Câncer, Ingrid Tamara Sousa, pela sua assistência e paciência em esclarecer minhas dúvidas; às técnicas de enfermagem Silvia Sousa e Fabíola Nayara; aos enfermeiros Lecylia Pessoa e Paulo Vitor Dourado; e aos médicos oncologistas Dr. Caio Vitor e Dr. Francisco Guilherme, pela paciência e acolhimento ao responder minhas perguntas.

Aos meus colegas de turma de doutorado, que enfrentaram junto comigo os desafios impostos pela pandemia. Em especial, gostaria de expressar minha gratidão a Natália Nunes, cuja sabedoria e carinho me deram forças nos momentos em que pensei em desistir. Também sou imensamente grata à sua irmã, Marina Nunes, pelo apoio e assistência oferecidos ao longo dessa jornada.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização desta tese, meu sincero agradecimento. Esta conquista é também de vocês.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a sobrevida e os fatores prognósticos associados à mortalidade de mulheres com câncer de colo do útero avançado e recorrente/metastático submetidas à quimioterapia paliativa. **Método:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo composto por 151 mulheres diagnosticadas com câncer de colo do útero em um Centro de Alta Complexidade Oncológica, no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2022. As participantes foram divididas em dois grupos: 112 mulheres com doença avançada, que receberam tratamento primário com cisplatina ou carboplatina semanalmente (média de idade: 53,10 anos); e 39 mulheres com doença recorrente/metastática, tratadas com quimioterapia paliativa de 1ª e 2ª linha (cisplatina ou carboplatina combinadas a paclitaxel e gencitabina a cada 21 dias), apresentando uma média de idade de 49,05 anos. O tempo de vida foi mensurado a partir da última dose de quimioterapia até o óbito ou até 12 meses de sobrevivência, considerando censuradas as pacientes que sobreviveram além desse período ou perderam o seguimento. Para a análise de sobrevida global e identificação de fatores associados à mortalidade, foram utilizadas as análises de Kaplan-Meier e regressão de Cox. O desfecho primário foi o tempo de sobrevida em 12 meses, enquanto os desfechos secundários incluíram a sobrevida média global e fatores prognósticos, como status de desempenho ECOG, IMC, Índice de Comorbidade de Charlson, presença de metástases, procedimentos invasivos adicionais, sintomas na última internação, alterações laboratoriais, tempo para início do tratamento e local do óbito. **Resultados:** O grupo com doença avançada apresentou uma sobrevida média significativamente maior (454 dias) em comparação ao grupo com doença recorrente/metastática, cuja sobrevida média foi de 300 dias ($p < 0,001$). No entanto, o grupo com doença avançada apresentou mais fatores de risco para mortalidade, incluindo Índice de Comorbidade de Charlson < 6 , status de desempenho comprometido (ECOG 3), raça preta e alterações laboratoriais. Além disso, sintomas relacionados a cirurgias abdominais na última internação, disfunções orgânicas e necessidade de intervenções invasivas (como admissões em UTI e

procedimentos cirúrgicos) foram mais frequentes nesse grupo em comparação ao grupo com doença recorrente/metastática. **Conclusão:** O tratamento primário em pacientes com câncer de colo do útero avançado está associado a uma maior sobrevida. No entanto, fatores como raça, disfunções orgânicas e status de desempenho influenciam significativamente a mortalidade. Assim, é essencial adotar uma abordagem terapêutica individualizada, que equilibre os benefícios da quimioterapia com os riscos associados, além de integrar cuidados paliativos precoces para otimizar a sobrevida e a qualidade de vida dessas pacientes.

Descritores: Neoplasias do Colo do Útero; Sobrevida; Antineoplásicos; Cuidados Paliativos na Terminalidade da Vida; Qualidade de Vida. Metástase Neoplásica.

ABSTRACT

Objective: To evaluate survival and prognostic factors associated with mortality in women with advanced and recurrent/metastatic cervical cancer undergoing palliative chemotherapy. **Method:** This retrospective cohort study included 151 women diagnosed with cervical cancer at a High Complexity Oncology Center between January 2020 and December 2022. Participants were divided into two groups: 112 women with advanced disease who received primary treatment with cisplatin or carboplatin weekly (mean age: 53.10 years), and 39 women with recurrent/metastatic disease treated with first- and second-line palliative chemotherapy (cisplatin or carboplatin combined with paclitaxel and gemcitabine every 21 days), with a mean age of 49.05 years. Survival time was measured from the last dose of chemotherapy until death or up to 12 months of survival. Patients who survived beyond this period or were lost to follow-up were considered censored. Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression were used to assess overall survival and identify factors associated with mortality. The primary outcome was 12-month survival, while secondary outcomes included overall mean survival and prognostic factors such as ECOG performance status, BMI, Charlson Comorbidity Index, presence of metastasis, additional invasive procedures, symptoms during the last hospitalization, laboratory abnormalities, time to initiation of treatment, and place of death. **Results:** The advanced disease group showed a significantly higher mean survival (454 days) compared to the recurrent/metastatic disease group, whose mean survival was 300 days ($p < 0.001$). However, the advanced disease group presented more risk factors for mortality, including a Charlson Comorbidity Index < 6 , impaired performance status

(ECOG 3), Black race, and laboratory abnormalities. Additionally, symptoms related to abdominal surgeries during the last hospitalization, organ dysfunction, and the need for invasive interventions (such as ICU admissions and surgical procedures) were more frequent in this group compared to the recurrent/metastatic disease group. **Conclusion:** Primary treatment in patients with advanced cervical cancer is associated with longer survival. However, factors such as race, organ dysfunction, and performance status significantly influence mortality. Therefore, it is crucial to adopt an individualized therapeutic approach that balances the benefits of chemotherapy with associated risks and integrates early palliative care to optimize survival and quality of life for these patients.

Descriptors: Uterine Cervical Neoplasms; Survival; Antineoplastic Agents; Hospice Care, Quality Of Life. Neoplasm Metastasis.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
UV	Ultra-violeta
VIS	Visível
HPV	Vírus do Papiloma Humano
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
TNM	Tumor, Nódulo, Metástase (Sistema de Classificação)
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ICC	Índice de Comorbidade de Charlson
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
ANCP	Academia Nacional de Cuidados Paliativos
ASCO	American Society of Clinical Oncology
PRISMA-ScR	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews

SUMÁRIO

1	Introdução	16
2.	Referencial teórico.....	20
2.1	O câncer de colo do útero.....	20
2.1.1	Tratamento do câncer de colo do útero avançado e recorrente/metastático.....	28
2.2	Sobrevida do câncer de colo de útero.....	35
3.	Objetivos.....	39
3.1	Objetivo Geral.....	39
3.2	Objetivos específicos.....	39
4	Material e métodos.....	40
4.1	Desenho do Estudo.....	40
4.2	Delineamento do Estudo	40
4.2.1	Local do Estudo	40
4.2.2	População do Estudo	41
4.2.3	Seleção dos Grupos	42
4.3	Coleta de Dados	43
4.4	Instrumentos para Coleta de Dados	43
4.5	Análise Estatística	49
4.6	Aspectos Éticos da Pesquisa	50
5.	Resultados.....	51
5.1.	ARTIGO 1: Sobrevida e qualidade de vida de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia paliativa no final da vida: uma revisão de escopo.....	52
5.2.	ARTIGO 2: Impactos da quimioterapia paliativa em mulheres com câncer de colo do útero avançado e recorrente/metastático.....	81

6	Considerações Finais.....	106
7	Referências Bibliográficas.....	107
	ANEXOS.....	114
	APENDICE.....	129

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é uma das neoplasias mais prevalentes entre as mulheres, especialmente em países em desenvolvimento, constituindo um significativo desafio de saúde pública. Em 2020, o Global Cancer Observatory (Globocan) registrou 604 mil novos casos globalmente. A alta incidência é particularmente preocupante em regiões como a África subsaariana e o Brasil. No Brasil, por exemplo, estima-se que aproximadamente 17 mil novos casos surjam a cada ano, com uma taxa de mortalidade ajustada de 6,12 por 100 mil mulheres, refletindo a severidade da situação e a necessidade de medidas de saúde pública mais eficazes (GLOBOCAN, 2020; INCA, 2023; SUNG et al., 2021).

O Maranhão acompanha essa tendência, apresentando uma das maiores taxas de incidência do país, com 21,71 casos por 100 mil mulheres, totalizando cerca de 800 novos casos anuais, o que o posiciona como o terceiro estado com maior incidência dessa neoplasia, atrás apenas do Amazonas e do Pará (INCA, 2023).

Apesar das estratégias modernas de prevenção, como a vacinação contra o vírus do papiloma humano (HPV) e a triagem com o teste colpocitológico, a incidência de câncer cervical em estágios avançados ainda é elevada. A terapia para câncer cervical avançado continua resultando em alta morbidade, sintomas mal controlados e uma qualidade de vida significativamente inferior em comparação com outros tipos de câncer (KOH et al., 2019; OSANN et al., 2014).

A sobrevida do câncer de colo de útero é amplamente influenciada pelo estágio da doença no momento do diagnóstico, sendo um fator determinante para os desfechos das pacientes. Em estágios iniciais (FIGO I e II), as taxas de sobrevida tendem a ser significativamente maiores, com uma sobrevida global em cinco anos superior a 70%. Entretanto, à medida que a doença progride para estágios mais avançados (FIGO III e IV), as taxas de sobrevida caem drasticamente, chegando a menos de 30%, reforçando a necessidade de diagnóstico precoce e tratamento oportuno (CARMO; LUIZ, 2011; TSHEWANG et al., 2021).

No Brasil, os tratamentos para o câncer de colo do útero incluem uma combinação de diferentes abordagens terapêuticas, dependendo do estágio da doença. Para os estágios iniciais, estão disponíveis cirurgias como a conização, que remove uma parte do colo do útero, ou a histerectomia, que é a remoção total do

útero. Em casos mais avançados, o tratamento padrão inclui a quimioterapia combinada com radioterapia, utilizando principalmente os agentes quimioterápicos cisplatina e carboplatina (BRASIL, 2023).

O tipo de tratamento também desempenha um papel crucial na sobrevida. Pacientes com câncer cervical em estágio avançado frequentemente recebem quimiorradioterapia como padrão, que, embora melhore as taxas de controle local, oferece menor sobrevida global para aquelas com metástases ou envolvimento linfonodal significativo. Além disso, abordagens como terapias-alvo e imunoterapias têm demonstrado algum benefício em casos recorrentes, embora o acesso a essas terapias, especialmente no sistema público de saúde brasileiro, permaneça restrito (SILVA et al., 2020).

Para mulheres com câncer de colo do útero metastático ou recorrente, a adição de imunoterapia ao regime quimioterápico tem demonstrado benefícios em alguns pacientes; contudo, o acesso a essa combinação terapêutica ainda é limitado no Brasil, especialmente no sistema público de saúde, refletindo as limitações e desafios enfrentados no país (SBOC, 2023; BRASIL, 2023).

Nesse cenário, a quimioterapia paliativa surge como uma alternativa para aliviar os sintomas, controlar a progressão da doença e, em alguns casos, prolongar a sobrevida. Contudo, a eficácia desse tratamento, especialmente em termos de impacto na qualidade de vida e na extensão da sobrevida, permanece controversa para diversos tipos de câncer, com alguns estudos sugerindo benefícios limitados. No caso do câncer de colo do útero, os benefícios desse tratamento ainda não foram plenamente avaliados, evidenciando lacunas na literatura (PRIGERSON et al., 2015; DOYLE et al., 2001).

Na prática clínica, a avaliação do desempenho funcional das pacientes é fundamental para a tomada de decisão em quimioterapia paliativa. O escore ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) permite avaliar a capacidade funcional da paciente em uma escala de 0 a 5, sendo um fator essencial na escolha do tratamento mais adequado (OKEN et al., 1982). Já o Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) quantifica a carga de doenças crônicas associadas e é amplamente utilizado para prever a sobrevida (CHARLSON et al., 1987). No entanto, a implementação desses escores na rotina clínica do sistema público de saúde enfrenta desafios significativos,

como a sobrecarga de trabalho dos profissionais, a insuficiência de infraestrutura adequada e a fragmentação do atendimento. Esses fatores comprometem a aplicação sistemática dessas ferramentas, evidenciando a necessidade de uma melhor estruturação e integração dos escores na prática.

Um estudo recente indicou que a maioria das mulheres com câncer de colo de útero avançado que receberam cuidados paliativos foram encaminhadas tardiamente, muitas vezes nas últimas semanas de vida. Isso resulta em uma maior prevalência de cuidados agressivos no final da vida, incluindo hospitalizações frequentes e internações em unidades de terapia intensiva (BERCOW et al., 2021). Esses cuidados agressivos, como a administração de quimioterapia nas últimas semanas de vida, têm sido associados a uma qualidade de vida inferior e não proporcionam benefícios significativos em termos de sobrevida (PRIGERSON et al., 2015).

A incorporação precoce dos cuidados paliativos tem sido fortemente recomendada por diretrizes internacionais, como as da American Society of Clinical Oncology (ASCO) e nacionais como as da Academia Nacional de Cuidados Paliativos (ANCP). Essas diretrizes sugerem que os cuidados paliativos devem ser incorporados ao tratamento padrão logo no início do curso da doença para pacientes com câncer avançado. Essa prática tem demonstrado benefícios claros, como a melhoria da qualidade de vida, a redução de intervenções médicas agressivas e, em alguns casos, o prolongamento da sobrevida (SMITH et al., 2012; FERRELL et al., 2017). Além disso, um estudo destacou que as mulheres avaliadas por cuidados paliativos eram menos propensas a morrer em ambientes de cuidados intensivos e mais propensas a receber cuidados em hospice, sugerindo que a introdução precoce desses cuidados pode melhorar significativamente a experiência do fim de vida (BERCOW et al., 2021).

No Brasil, o acesso aos cuidados paliativos ainda é limitado, e os serviços são distribuídos de forma muito desproporcional entre as regiões do país. A oferta desses serviços é restrita, e a compreensão de sua importância é frequentemente insuficiente entre profissionais de saúde e gestores. Essa lacuna na prestação de cuidados resulta em um cenário em que pacientes com câncer de colo de útero avançado são frequentemente submetidos a tratamentos agressivos sem a

adequada integração dos cuidados paliativos, o que pode piorar a qualidade de vida no final da vida e aumentar o sofrimento dos pacientes e de suas famílias (KNAUL et al., 2018; D'ALESSANDRO et al., 2023, p. 25).

Outro fator relevante é a influência de fatores sociodemográficos, como idade, etnia e acesso ao sistema de saúde. No Brasil e em outros países em desenvolvimento, as disparidades regionais e raciais afetam significativamente a sobrevida. Mulheres negras, por exemplo, apresentam taxas de sobrevida menores em cinco anos em comparação com mulheres brancas, para o mesmo estadiamento da doença (COHEN et al., 2022). Além disso, pacientes de regiões rurais enfrentam desafios adicionais, com risco de mortalidade 4,33 vezes maior em comparação com pacientes de áreas urbanas, refletindo as desigualdades de acesso aos serviços de saúde (MASCARELLO et al., 2013).

Diante desse contexto, este estudo é justificado pela necessidade de compreender melhor os efeitos da quimioterapia paliativa em mulheres com câncer de colo de útero avançado, especialmente em um contexto onde os cuidados paliativos são insuficientemente integrados ao tratamento oncológico. A análise de como esse tratamento afeta a qualidade de vida, a sobrevida e a frequência de procedimentos invasivos nos últimos meses de vida pode contribuir para melhorar as práticas clínicas e as políticas de saúde, promovendo um cuidado mais humanizado e eficaz para essa população vulnerável.

A literatura existente sugere que a quimioterapia em estágios avançados pode não oferecer benefícios substanciais em termos de sobrevida e pode, de fato, contribuir para uma qualidade de vida inferior nos últimos meses de vida (PRIGERSON et al., 2015; BERCOW et al., 2021). Além disso, a baixa taxa de referência para cuidados paliativos em pacientes com câncer de colo de útero indica uma oportunidade significativa de melhorar o manejo clínico e os resultados de saúde para essas pacientes (FERRELL et al., 2017).

No Maranhão, essa análise se torna ainda mais relevante diante da elevada incidência da doença, do acesso desigual ao tratamento e da carência de serviços estruturados de cuidados paliativos. Ao investigar o impacto da quimioterapia paliativa na qualidade de vida e sobrevida das pacientes, este estudo pretende fornecer evidências que possam apoiar a implementação de estratégias de cuidado

mais humanizadas e integradas à prática clínica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

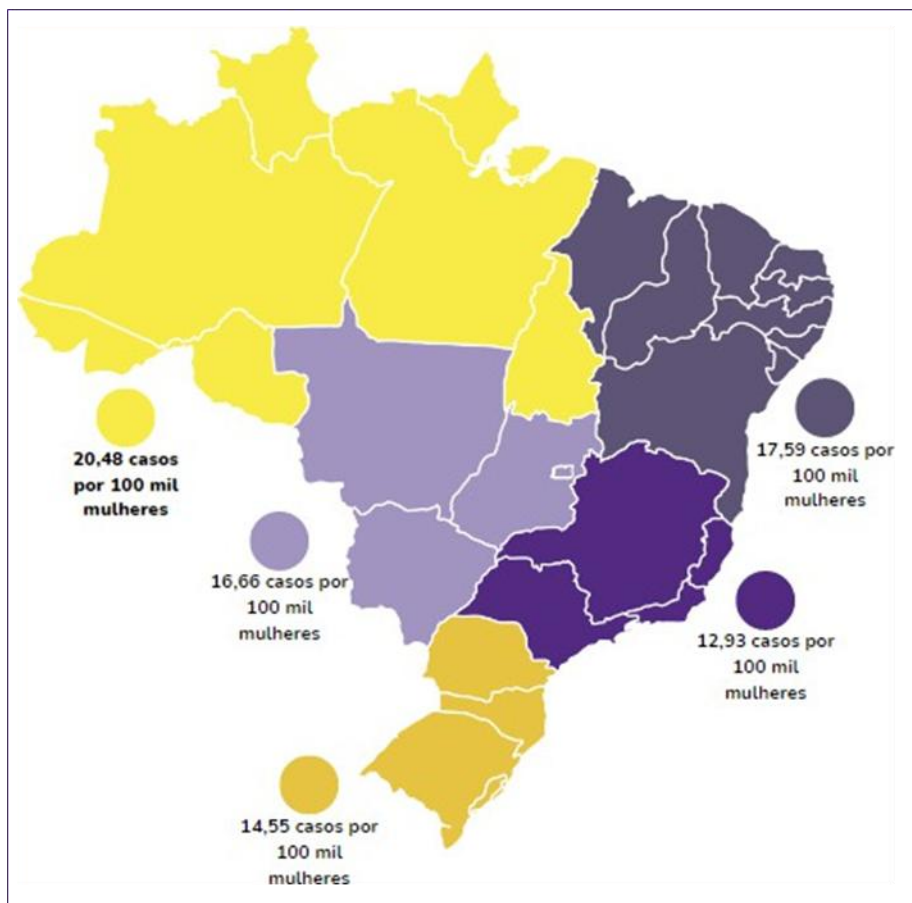
2.1 O câncer de colo do útero

O câncer do colo do útero representa um desafio para a saúde pública global, especialmente em países com recursos limitados. Em 2020, segundo o Global Cancer Observatory (Globocan), foram registrados 604 mil novos casos desse tipo de câncer em mulheres, representando 6,5% de todos os casos de câncer femininos no mundo (FERLAY et al., 2021; SUNG et al., 2021). Este tipo de câncer foi o quarto mais frequente entre as mulheres no mundo, com uma taxa de incidência de 13,30 casos por 100 mil mulheres, destacando-se as elevadas taxas em países do continente africano. Além disso, este tipo de câncer causou 342 mil mortes em 2020, sendo 30% dos casos novos diagnosticados em estágio avançado (INCA, 2023).

No Brasil, o câncer do colo do útero também é um problema de saúde pública. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (2023), foram estimados 17.010 novos casos por ano, correspondendo a um risco de 15,38 casos por 100 mil mulheres. Em relação à mortalidade, a taxa ajustada pela população mundial foi de 4,60 óbitos por 100 mil mulheres em 2020. Considerando apenas os cânceres femininos, o câncer do colo do útero é o terceiro mais incidente, excluindo os tumores de pele não melanoma. Em 2020, o Brasil registrou 6.627 óbitos por câncer do colo do útero, com uma taxa de mortalidade bruta de 6,12 por 100 mil mulheres (BRASIL, 2022; INCA, 2020a).

No contexto regional, o câncer do colo do útero ocupa o segundo lugar na região Nordeste do país, com uma taxa de incidência de 16,10 casos por 100 mil mulheres, sendo a terceira causa de óbito oncológico em mulheres no Nordeste, representando 8,2% de todas as mortes por câncer na região (INCA, 2023). O estado do Maranhão reflete a tendência do Nordeste, com uma alta incidência de câncer do colo do útero. De acordo com as estimativas do INCA para o triênio de 2020 a 2023, cerca de 800 novos casos foram registrados no estado.

Figura1: Taxa bruta de incidência de câncer do colo do útero por região



Fonte: Ministério da Saúde. Boletim Temático da Biblioteca do Ministério da Saúde Secretaria-Executiva, Volume 3, n.º 1, abril de 2023.

A etiologia do câncer do colo do útero está fortemente associada à infecção persistente por subtipos oncogênicos do vírus do papiloma humano (HPV). Existem 221 tipos oficiais de HPV, sendo que mais de 800 tipos, incluindo variantes, foram identificados (ARROYO MUHR et al., 2021). Os HPV são classificados principalmente nos gêneros Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus e Gampapillomavirus, com base na análise da sequência do gene L1 (BERNARD et al., 2010; Williamson, 2023). A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) reconhece 12 tipos de HPV como oncogênicos (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59), e um tipo como 'provavelmente oncogênico' (HPV68). De acordo com Cohen et al. (2019), quase todos os casos de câncer de colo do útero

são causados por infecções crônicas por HPV de alto risco.

Wang et al. (2023) demonstraram que os riscos de câncer de colo do útero variam consideravelmente entre os diferentes tipos de HPV. Por exemplo, o HPV16, considerado o mais oncogênico, está associado a um aumento de risco de mais de 20 vezes, enquanto o HPV51, menos oncogênico, apresenta um aumento de risco de cerca de 1,2 vezes.

O mecanismo de infecção pelo HPV ainda não é completamente compreendido, mas a teoria mais aceita sugere que o vírus penetra nas células por microlesões na membrana basal epitelial, usando endocitose, e é transportado para o núcleo para replicação e transcrição do seu genoma. O genoma do HPV possui oito quadros de leitura aberta (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) e duas regiões tardias (L1 e L2), que facilitam esses processos, com foco especial nos quadros E6 e E7 devido ao seu papel na interrupção do crescimento celular. As regiões tardias, L1 e L2, ajudam a empacotar o genoma em um vírion, formando o capsídeo icosaédrico. Posteriormente, o vírus é liberado das células por descamação natural, geralmente infectando células epiteliais (JENSEN et al. 2024).

Para compreender a relação entre os fatores de risco e a patogênese do câncer do colo do útero, é crucial considerar a interação entre a exposição ao HPV e os elementos que aumentam a suscetibilidade à infecção. O início precoce da atividade sexual e o número de parceiros sexuais são fatores determinantes que aumentam a probabilidade de exposição ao HPV, aumentando o risco de desenvolvimento de lesões cervicais precursoras e, eventualmente, do câncer (COHEN et al., 2019).

A imunossupressão, seja por transplante de órgãos ou pela condição de HIV, diminui a capacidade do organismo de combater a infecção por HPV, facilitando a progressão das lesões para o câncer (INCA, 2023). O tabagismo também é identificado como um importante fator de risco, associado a uma maior incidência de lesões pré-cancerosas e câncer cervical, bem como a uma maior taxa de recorrência após o tratamento (COHEN et al., 2019). Esses fatores, juntamente com outros, como histórico de infecções sexualmente transmissíveis por Chlamydia e Trichomonas e falta de participação em programas de triagem, contribuem para o desenvolvimento do câncer do colo do útero, destacando a importância de

estratégias de prevenção e intervenção abrangentes (BRASIL, 2023).

O diagnóstico do câncer de colo do útero é essencial para o tratamento eficaz e a prevenção de complicações. Normalmente, esse diagnóstico é realizado por meio de um conjunto de procedimentos que incluem exames clínicos, citológicos e histopatológicos.

Durante o exame clínico, que inclui um exame pélvico e a visualização do colo do útero e da mucosa vaginal, é realizado o teste de Papanicolau. É importante visualizar o colo do útero e a mucosa vaginal por meio de um exame com espéculo, já que o câncer pode estar presente mesmo sem sintomas visíveis. Além disso, em estágios avançados, os linfonodos próximos podem aumentar de tamanho e ficar endurecidos, podendo ser detectados durante o exame clínico (Cohen et al., 2019).

O teste de Papanicolau é complementado pela citologia em base líquida (LBC), uma técnica que prepara amostras cervicais para avaliação citológica. O Sistema Bethesda (TBS) é frequentemente utilizado para relatar os resultados do exame de Papanicolau, classificando as lesões em quatro tipos principais. Além disso, existe o sistema de classificação denominado neoplasia intraepitelial cervical (NIC), que divide as lesões em três graus. Esses sistemas de classificação ajudam a guiar o tratamento e o acompanhamento dos pacientes com câncer cervical (Sambyal & Sarwar, 2023).

O próximo passo no diagnóstico é a realização de uma colposcopia e biópsia em mulheres sintomáticas ou com citologia cervical sugestiva de invasão, mas sem lesões visíveis. Durante a colposcopia, é possível visualizar o colo do útero de forma mais detalhada, permitindo a identificação de possíveis áreas anormais. Em seguida, é realizada uma biópsia para a análise histopatológica do tecido cervical, a fim de confirmar o diagnóstico de câncer (Cohen et al., 2019).

Histologicamente, os carcinomas do colo do útero podem ser classificados em carcinomas epidermóides do tipo usual, adenocarcinomas (incluindo o adenocarcinoma endocervical usual e suas variantes) e carcinoma adenoescamoso (FEBRASGO, 2021).

O estadiamento do câncer de colo do útero é uma parte fundamental do processo de diagnóstico, pois determina a extensão da doença e orienta o plano de

tratamento, além de fornecer informações importantes sobre o prognóstico. Existem vários sistemas de classificação para estadiar o câncer, sendo o mais comumente utilizado o sistema TNM, desenvolvido pela União Internacional contra o Câncer (UICC). Esse sistema avalia três componentes principais:

- A extensão do tumor primário (T),
- A presença e a extensão de metástases em linfonodos regionais (N)
- A presença de metástases à distância (M).

Cada componente é designado com um número, indicando a gravidade da doença.

O sistema TNM distingue entre a classificação clínica (cTNM), baseada em evidências obtidas antes do tratamento, como exame físico, diagnóstico por imagem e biópsia, e a classificação patológica (pTNM), que considera evidências adicionais obtidas após a cirurgia e o exame histopatológico. Após definidas as categorias T, N e M ou pT, pN e pM, elas são agrupadas em estádios, que devem permanecer inalterados no prontuário médico (INCA,2022)

Outro sistema amplamente utilizado para o estadiamento do câncer de colo do útero é o da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Este sistema integra exames físicos, procedimentos endoscópicos e modalidades de imagem para avaliar a extensão da doença. Contudo, ao contrário do sistema TNM, o sistema FIGO não considera o estado dos linfonodos, o que pode resultar em uma subestimação da doença em alguns pacientes. É importante ressaltar que o sistema de estadiamento FIGO é comumente aplicado em tumores dos órgãos reprodutivos femininos, incluindo o câncer de colo do útero. No caso específico do câncer cervical, o estadiamento clínico é adotado e fundamenta-se nos resultados de exames físicos, biópsias e exames de imagem, como cistoscopia e proctoscopia. Em casos de intervenção cirúrgica, o estadiamento patológico pode ser estabelecido a partir das observações intraoperatórias, porém isso não modifica o estadiamento clínico inicial. Uma revisão do sistema FIGO está em andamento, com o intuito de incorporar o estado dos linfonodos e proporcionar uma avaliação mais precisa da extensão da doença (Cohen et al., 2019).

Quadro 1: Estadiamento do câncer de colo do útero segundo as classificações TNM/FIGO para Tumor Primário

T	FIGO	Definição
Tx		Não avaliável
T0		Sem evidência de tumor primário
Tis		Carcinoma <i>in situ</i>
T1	I	Carcinoma invasivo limitado ao colo
T1a	IA	Invasão estromal < 5 mm, medida da base do epitélio; invasão espaço vascular, venoso ou linfático não afeta a classificação
T1a1	IA 1	Invasão estromal < 3 mm em profundidade
T1a2	IA 2	Invasão estromal ≥ 3 mm e < 5 mm
T1b	IB	Invasão estromal ≥ 5 mm (maior que IA), lesão limitada ao colo
T1b1	IB 1	Invasão ≥ 5 mm (profundidade) e ≤ 2 cm (maior dimensão)
T1b2	IB 2	Invasão ≥ 2 cm (profundidade) e tumor ≤ 4 cm (maior dimensão)
T1b3	IB 3	Tumor > 4 cm (maior dimensão)
T2	II	Carcinoma invasivo que invade além do útero, mas não atinge a parede pélvica ou 1/3 inferior da vagina
T2a	IIA	Evolvimento limitado aos 2/3 superiores da vagina, sem invasão parametrial
T2a1	IIA 1	Tumor < 4 cm (maior dimensão)
T2a2	IIA 2	Tumor ≥ 4 cm (maior dimensão)
T2b	IIB	Tumor com invasão parametrial, mas não até a parede pélvica

T3	III	Carcinoma invasivo que envolve o 1/3 inferior da vagina e/ou se estende à parede pélvica e/ou causa hidronefrose e/ou envolve LFN pélvicos e/ou para-aórticos
T3a	III A	Envolve o 1/3 inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica
T3b	IIIB	Estende-se à parede pélvica e/ou causa hidronefrose
T3c	III C	Envolve os LFN pélvicos e/ou para-aórticos (incluindo micrometástases), independentemente do tamanho e extensão do tumor
T3c1	IIIC 1	Metástases em LFN pélvicos
T3c2	IIIC 2	Metástases em LFN para-aórtico
T4	IV	Extensão além da pelve verdadeira ou envolvimento de mucosa da bexiga ou do intestino (comprovado por biópsia)
T4	IV A	Extensão a órgãos pélvicos adjacentes
Qualquer	IV B	Extensão a órgãos à distância

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos. Capítulo "Colo do útero". São Paulo: SBOC, 2023. Disponível em: <https://sboc.org.br/diretrizes>. Acesso em: 12 jun. 2024.

Quadro 2: Definições das categorias N do sistema de estadiamento TNM para câncer de colo do útero

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Sem metástase para LFN regionais

N1	Metástases em LFN regionais (pélvicos ou para-aórticos)
----	---

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos. Capítulo "Colo do útero". São Paulo: SBOC, 2023. Disponível em: <https://sboc.org.br/diretrizes>. Acesso em: 12 jun. 2024.

Quadro 3: Definições das categorias M do sistema de estadiamento TNM para câncer de colo do útero

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos. Capítulo "Colo do útero". São Paulo: SBOC, 2023. Disponível em: <https://sboc.org.br/diretrizes>. Acesso em: 12 jun. 2024.

Quadro 4: Agrupamento TNM/FIGO

Estádio FIGO	T	N	M
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA1	T1a1	N0	M0
IA2	T1a2	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IB1	T1b1	N0	M0

IB2	T1b2	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIA1	T2a1	N0	M0
IIA2	T2a2	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T1-3	N0-1	M0
IIIC1	T1-3	N1 pélvico	M0
IIIC2	T1-3	N1 para-aórtico	M0
IVA	T4	N0-1	M0
IVB	T1-3	N0-1	M1

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos. Capítulo "Colo do útero". São Paulo: SBOC, 2023. Disponível em: <https://sboc.org.br/diretrizes>. Acesso em: 12 jun. 2024.

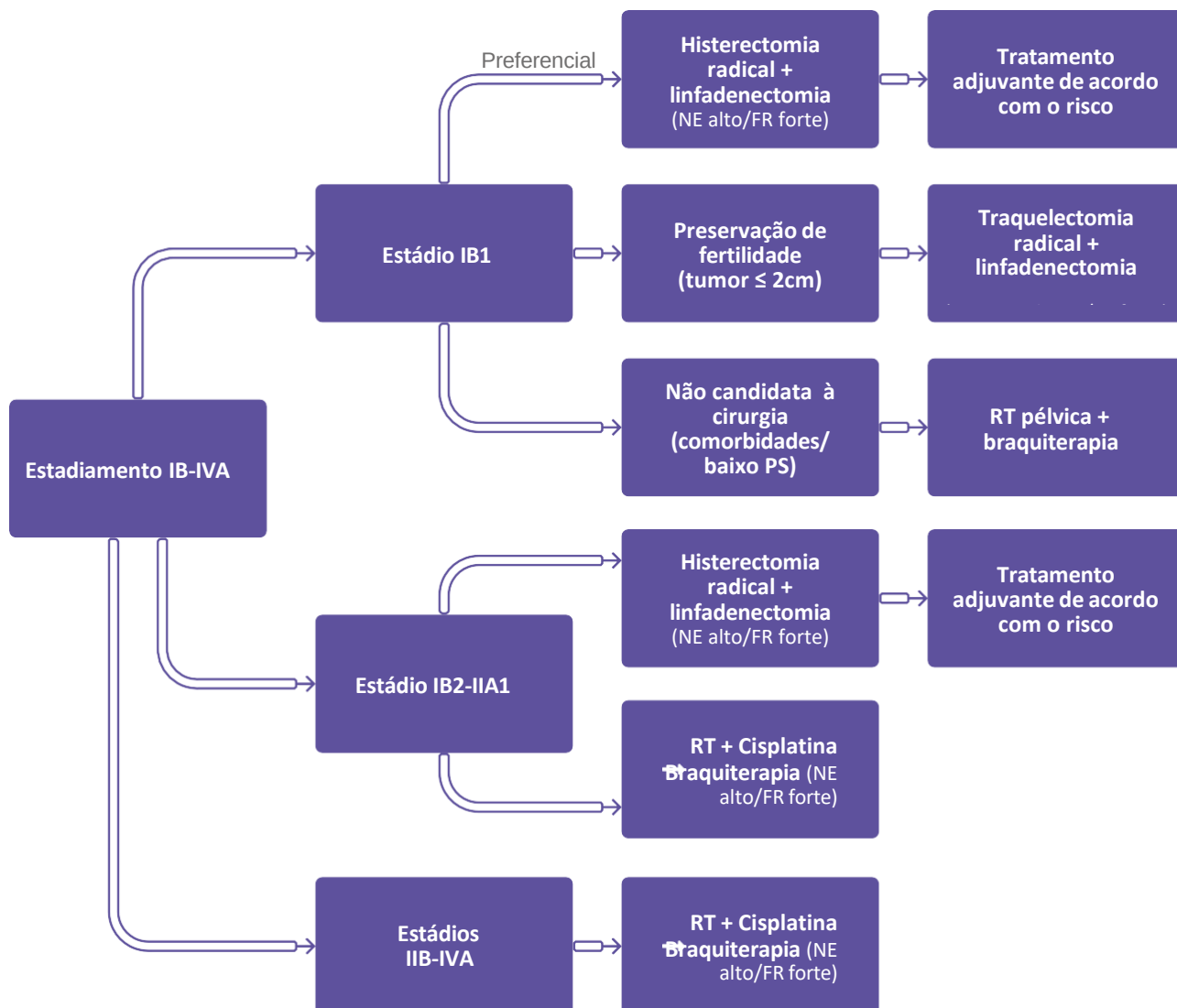
2.1.1 Tratamento do câncer de colo de útero avançado e recorrente/metastático

A combinação de quimioterapia e radioterapia tem sido considerada o tratamento padrão para o câncer de colo de útero em estágios avançados desde a década de 1990. Estudos como os de Stehman et al. (2007), Morris et al. (1999), Eifel et al. (2004), Rose et al. (1999), a Meta-Análise de Quimiorradioterapia para Câncer Cervical (2010) e Whitney et al. (1999) têm sido referências importantes na

literatura sobre essa modalidade de tratamento.

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2023) recomenda como tratamento primário para o câncer de colo do útero localmente avançado nos Estádios IIB-IVA a utilização de Radioterapia associada à Cisplatina na dose de 40 mg/m² administrada semanalmente durante o período de radioterapia, seguida de braquiterapia. Em casos comprovados de envolvimento dos linfonodos para-aórticos, recomenda-se estender o campo da radioterapia. Além disso, considera-se a radioterapia profilática para-aórtica em situações de alta probabilidade de acometimento para-aórtico, como evidenciado pelo comprometimento dos linfonodos da cadeia ilíaca comum. O estadiamento cirúrgico para-aórtico pode ser uma opção em pacientes com doença localmente avançada, especialmente quando há comprometimento dos linfonodos pélvicos.

Figura 3: Fluxograma para tratamento do câncer de colo do útero nos estágios IB-IVA.



Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos. Capítulo "Colo do útero". São Paulo: SBOC, 2023. Disponível em: <https://sboc.org.br/diretrizes>. Acesso em: 12 jun. 2024.

Conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2023), o tratamento para o câncer de colo do útero avançado varia de acordo com a apresentação da doença.

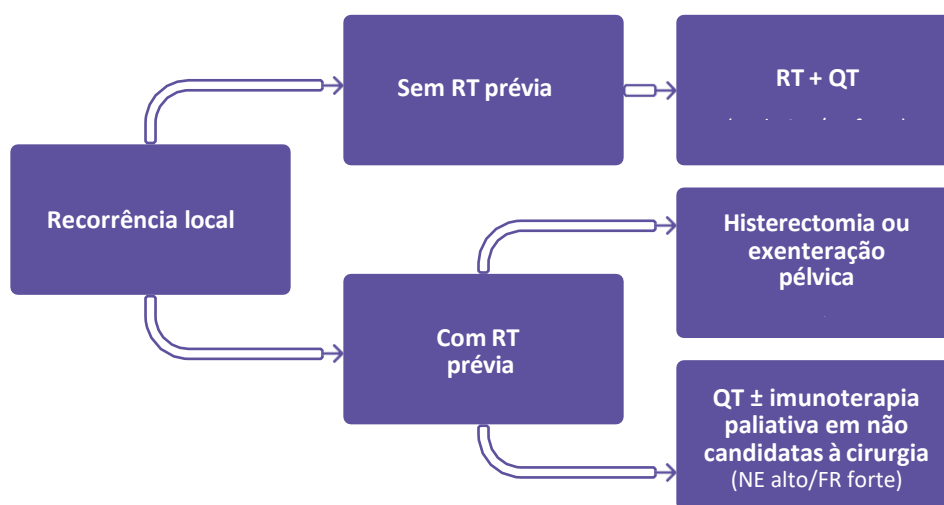
Para pacientes com doença metastática (estádio IVB) persistente ou recorrente e sem tratamento prévio com radioterapia, é recomendada a combinação de quimioterapia e radioterapia. Em casos onde houve radioterapia prévia e a

recorrência é confirmada por biópsia, pode-se considerar a cirurgia, como histerectomia ou exenteração pélvica, após a exclusão de doença sistêmica por exames de imagem. Para pacientes não candidatos à cirurgia, a opção pode ser a quimioterapia paliativa, com ou sem imunoterapia (SBOC, 2023).

Para recorrência para-aórtica isolada que não foi previamente irradiada, a recomendação é realizar radioterapia para-aórtica em conjunto com cisplatina semanal (SBOC, 2023).

Em casos de recorrência oligometastática ou indolente, deve-se considerar estratégias para controle local, como radioterapia localizada com ou sem cisplatina semanal, especialmente para recorrências linfonodais. Em situações selecionadas, a ressecção cirúrgica também pode ser uma opção viável (SBOC, 2023).

Figura 4: Fluxograma para tratamento da recorrência local para o câncer de colo do útero



Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos. Capítulo "Colo do útero". São Paulo: SBOC, 2023. Disponível em: <https://sboc.org.br/diretrizes>. Acesso em: 12 jun. 2024.

A taxa de sobrevivência estimada em 5 anos para pacientes com câncer de colo do útero em fase inicial é >90%, enquanto as opções curativas para a doença em fase avançada são limitadas. A terapia sistêmica com ou sem radiação constitui

a base do tratamento de pacientes com doença recorrente ou metastática (Abu-Rustum et al., 2023).

Ao longo dos anos, as opções de terapia sistêmica para o câncer do colo do útero evoluíram significativamente devido ao aumento de novas opções de tratamento, resultando em melhorias nas taxas de sobrevivência. A importância de testar biomarcadores na doença avançada é bem reconhecida, e a disponibilidade de agentes direcionados a esses biomarcadores melhorou os resultados dos pacientes (Abu-Rustum et al., 2023).

As recomendações das diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica para o tratamento do câncer de colo do útero com metástases à distância, variam de acordo com o Combined Positive Score (CPS), que é um marcador usado para avaliar a expressão de PD-L1 em tecidos tumorais. Esse marcador geralmente prediz a resposta a imunoterapia, quanto mais elevado maior pode ser a resposta ao tratamento com imunoterapia.

Novos agentes imuno-oncológicos foram incorporados às diretrizes para o tratamento do câncer cervical recorrente/metastático, incluindo dois regimes baseados em imunoterapia como opções de primeira linha para câncer cervical positivo para PD-L1 (Abu-Rustum et al., 2023).

Para pacientes com $CPS \geq 1$, o tratamento de primeira linha preferencial inclui a combinação de cisplatina ou carboplatina com paclitaxel, além de pembrolizumabe e, se disponível, bevacizumabe. O $CPS < 1$ sugere o mesmo tratamento sem a inclusão de pembrolizumabe, a menos que especificamente indicado (SBOC, 2023). O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal que atua como inibidor de checkpoint imunológico, especificamente bloqueando a proteína PD-1 (programmed death-1).

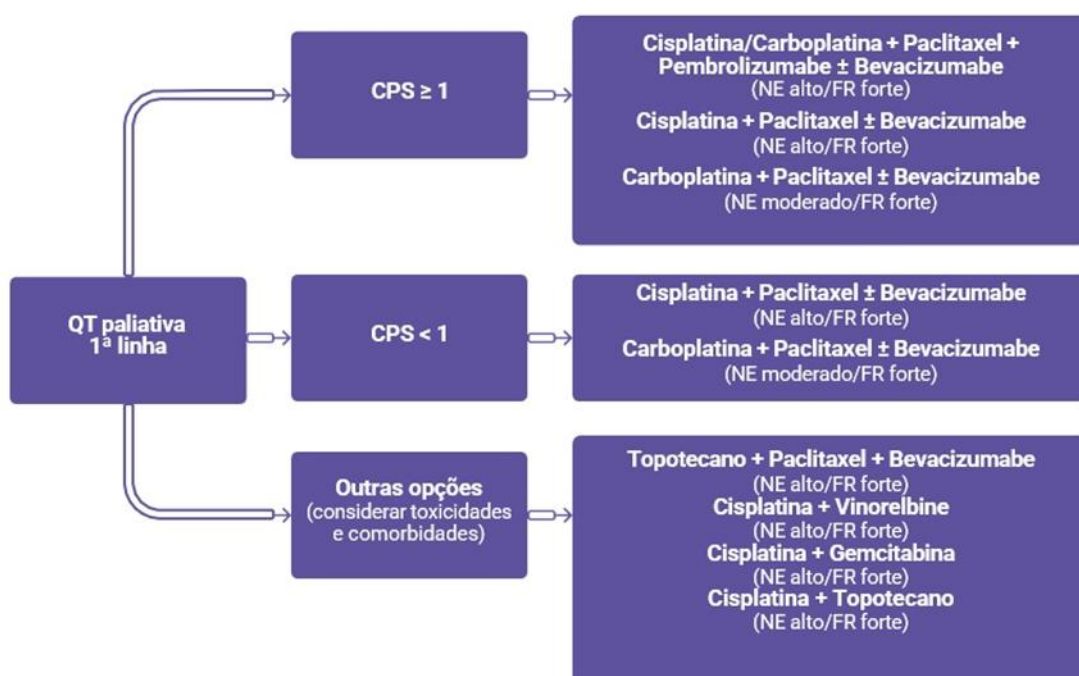
O estudo KEYNOTE-826, que envolveu 617 pacientes com tumores persistentes, recorrentes ou metastáticos, demonstrou que a adição de pembrolizumabe à quimioterapia, com ou sem bevacizumabe, melhorou a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em comparação com o placebo. Na análise primária, a sobrevida livre de progressão foi de 10,4 meses com pembrolizumabe versus 8,2 meses com placebo (HR: 0,65; IC 95%: 0,53-0,79; $P < 0,001$) e a sobrevida global aos 24 meses foi de 50,4% versus 40,4%, respectivamente. A taxa de resposta objetiva (ORR) foi significativamente maior no braço do pembrolizumabe

(68,1% vs 50,2%) (Monge et al., 2023).

Na análise final do estudo apresentada na ASCO 2023, a adição de pembrolizumabe continuou mostrando benefícios significativos com mediana de sobrevida global de 28,6 meses e sobrevida livre de progressão de 10,5 meses, comparado a 16,5 meses e 8,2 meses no braço placebo, respectivamente (HR: 0,60; IC 95%: 0,49-0,74; $P < 0,0001$) (Monge et al., 2023).

Opções alternativas também são recomendadas com base na tolerância e nas condições clínicas individuais, como o uso de topotecano, vinorelbina, gemcitabina ou outras combinações de quimioterapia. A escolha entre cisplatina e carboplatina depende da exposição prévia ao tratamento e das características específicas da paciente, com estudos indicando vantagens da combinação de paclitaxel com cisplatina em termos de tempo de progressão livre, taxa de resposta e qualidade de vida (SBOC, 2023).

Figura 5: Fluxograma para o tratamento de doença metastática (estágio IVb) ou recorrência/persistência à distância (1ª linha)



Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos. Capítulo "Colo do útero". São Paulo: SBOC, 2023. Disponível em:

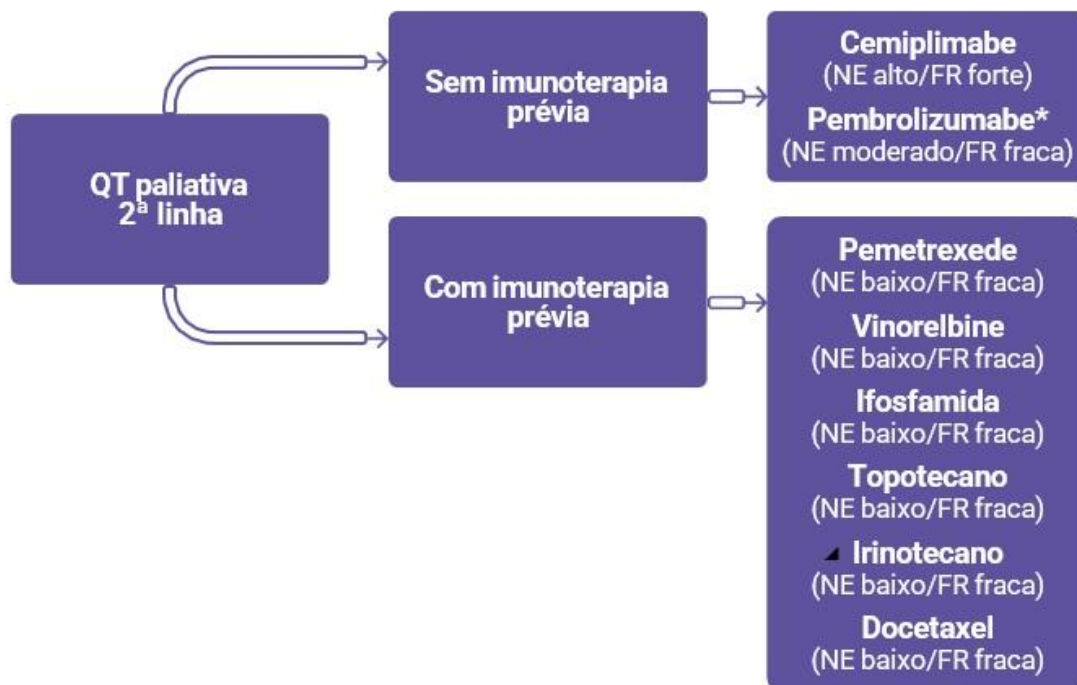
<https://sboc.org.br/diretrizes>. Acesso em: 12 jun. 2024.

As recomendações da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) de 2023 e as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2023 fornecem um guia para o tratamento paliativo de segunda linha do câncer de colo do útero, considerando a exposição prévia à imunoterapia e as terapias mais recentes.

Segundo a SBOC (2023), para pacientes que não foram previamente expostos à imunoterapia, recomenda-se o uso de cemiplimabe na dose de 350 mg administrada intravenosamente no Dia 1 a cada 3 semanas, por até 96 semanas. Outra opção é o pembrolizumabe, administrado na dose de 200 mg intravenosamente no Dia 1 a cada 3 semanas para pacientes com CPS ≥ 1 , embora esta indicação ainda não tenha aprovação da Anvisa.

Para pacientes com exposição prévia à imunoterapia, as opções incluem diversos agentes quimioterápicos. O pemetrexede é administrado na dose de 900 mg/m² intravenosamente no Dia 1 a cada 3 semanas. A vinorelbina é recomendada na dose de 30 mg/m² intravenosamente no Dia 1 e Dia 8 a cada 3 semanas. A ifosfamida é administrada na dose de 1,2 g/m² intravenosamente do Dia 1 ao Dia 5 a cada 4 semanas. O topotecano é administrado na dose de 1,5 mg/m² intravenosamente do Dia 1 ao Dia 5 a cada 3 semanas. O irinotecano é administrado na dose de 125 mg/m² intravenosamente no Dia 1, Dia 8, Dia 15 e Dia 22 a cada 6 semanas. Finalmente, o docetaxel é administrado na dose de 100 mg/m² intravenosamente no Dia 1 a cada 3 semanas (SBOC, 2023).

Figura 6: Fluxograma para tratamento da doença metastática (estágio ivb) ou persistente/recorrente à distância (2ª linha)



As diretrizes da NCCN (2023) também abordam as terapias de segunda linha para o câncer cervical. Durante as atualizações da versão 1.2023, o painel da NCCN reavaliou a eficácia e o uso das quimioterapias de agente único, decidindo incluir como opções de tratamento de segunda linha bevacizumabe, paclitaxel, paclitaxel ligado à albumina, docetaxel, fluorouracil, gemcitabina, pemetrexedo, topotecano, vinorelbina e irinotecano. Este último foi promovido de uma opção de categoria 2B para 2A. Os agentes ifosfamida e mitomicina foram removidos das recomendações (Abu-Rustum et al., 2023).

Além disso, as imunoterapias são agora consideradas terapias de segunda linha/subsequente preferenciais, devido aos resultados promissores de vários estudos prospectivos. Estas terapias, especialmente aquelas direcionadas por biomarcadores, demonstraram eficácia clínica e durabilidade significativas. Um exemplo é o pembrolizumabe, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de pacientes com câncer de colo do útero recorrente ou metastático cuja doença progrediu durante ou após a quimioterapia, e que

apresentam tumores positivos para PD-L1 ($\text{CPS} \geq 1$). A monoterapia com pembrolizumabe é agora amplamente recomendada como opção de segunda linha para tumores recorrentes/metastáticos com instabilidade de microssatélites alta (MSI-H/dMMR) (Abu-Rustum et al., 2023).

2.2 Sobrevida do câncer de colo de útero

A sobrevida das pacientes com câncer de colo de útero varia significativamente conforme o estágio da doença no momento do diagnóstico, o tipo de tratamento recebido e fatores individuais, como idade e comorbidades. Em países com programas robustos de triagem e tratamento, como os Estados Unidos, as taxas de sobrevida de pacientes com câncer cervical nos estágios I a III melhoraram ao longo do tempo, enquanto a sobrevida para pacientes diagnosticadas em estágio IV não apresentou mudanças significativas (WRIGHT et al., 2020). No entanto, em regiões com acesso limitado a serviços de saúde, o prognóstico tende a ser pior devido ao diagnóstico tardio e às dificuldades para o tratamento adequado (MARKOVINA et al., 2022).

O estudo conduzido por Markovina et al. (2022) analisou a sobrevida global do câncer de colo do útero em diferentes países e observou que as taxas variam de 50% a 70% no mundo. Essas variações são respectivamente entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, onde as baixas taxas de sobrevida estão associadas ao acesso limitado aos serviços de saúde e ao diagnóstico tardio, que dificultam o tratamento precoce e adequado (MARKOVINA et al., 2022).

Um dos principais fatores que afetam a sobrevida é o estadiamento inicial da doença. Pacientes diagnosticadas em estágios iniciais (FIGO I e II) apresentam melhores desfechos de sobrevida em comparação com aquelas diagnosticadas em estágios avançados (FIGO III e IV). De acordo com estudo realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Rio de Janeiro, a taxa de sobrevida global em cinco anos foi de 74,6% para pacientes diagnosticadas em estágio I, enquanto caiu para 27,8% em pacientes diagnosticadas em estágio IV (CARMO; LUIZ, 2011). Além disso, fatores como a presença de invasão linfovascular e o tamanho do tumor são preditores importantes de prognóstico. Pacientes com tumores maiores que 4 cm

têm pior sobrevida, como observado por Tabatabaei et al. (2022) no Irã, onde a sobrevida global em três anos foi de 72% e a sobrevida livre de progressão foi de 61% (TABATABAEI et al., 2022).

De forma semelhante, no estudo retrospectivo realizado no Butão, Tshewang et al. (2021) observaram uma taxa de sobrevida global em cinco anos de apenas 55,4%. Estágios avançados da doença (estágio IV) foram identificados como o principal fator de risco para mortalidade, apresentando uma razão de risco (HR) de 6,0 (IC 95%: 2,1-17,6) (TSHEWANG et al., 2021). Esses achados reforçam a importância do diagnóstico precoce e do tratamento efetivo para melhorar a sobrevida das pacientes.

Outro fator relevante é o subtipo histológico do tumor. Tumores de tipo adenocarcinoma têm um prognóstico pior do que carcinomas de células escamosas, e a expressão de biomarcadores, como o p16, pode ser usada como preditor de desfecho clínico. Cohen et al. (2022) também destacaram que a etnia influencia a sobrevida, com mulheres negras apresentando menores taxas de sobrevida em cinco anos (55%) comparadas às mulheres brancas (68%) para o mesmo estadiamento e subtipo histológico, sugerindo disparidades no acesso e na qualidade do tratamento oncológico (COHEN et al., 2022).

Além disso, Pan et al. (2021) identificaram que a faixa etária tem um impacto significativo na sobrevida das pacientes com câncer de colo do útero. O estudo demonstrou que mulheres mais jovens diagnosticadas em estágios iniciais apresentaram uma sobrevida substancialmente superior em comparação com aquelas diagnosticadas em estágios mais avançados, independentemente do tipo histológico do tumor. Isso reforça a importância do diagnóstico precoce, especialmente em populações mais jovens, para melhorar os resultados de sobrevida. (PAN et al., 2021).

O tipo de tratamento recebido pelas pacientes com câncer cervical também desempenha um papel crucial na sobrevida. Em estágios iniciais, a cirurgia (como histerectomia radical) é frequentemente o tratamento de escolha, enquanto nos estágios mais avançados a combinação de radioterapia, braquiterapia e quimioterapia concomitante é recomendada. O uso de quimiorradioterapia, por exemplo, mostrou-se associado a uma taxa de sobrevida livre de doença em cinco

anos de 62% para pacientes no estágio II e de 45% para aquelas no estágio III em estudo realizado na Índia (CHOPRA et al., 2018). Além disso, terapias inovadoras, como o uso de agentes biológicos (ex.: bevacizumabe) em combinação com quimioterapia, têm proporcionado melhores resultados em casos recorrentes ou metastáticos (SILVA et al., 2020).

No Brasil, o acesso a tratamentos de alta complexidade é um fator limitante para muitas pacientes, resultando em diferenças nas taxas de sobrevida entre as regiões do país. Um estudo realizado no Espírito Santo por Mascarello et al. (2013) revelou que pacientes de áreas rurais apresentaram risco de mortalidade 4,33 vezes maior do que aquelas de áreas urbanas, reforçando o impacto das desigualdades regionais (MASCARELLO et al., 2013). No Mato Grosso, Lima et al. (2022) encontraram uma sobrevida específica em cinco anos de 90%, com melhor prognóstico para mulheres mais jovens e para aquelas diagnosticadas em estágios iniciais (LIMA et al., 2022).

Estudos mais recentes realizados em outros estados brasileiros, como São Paulo e Bahia, também identificaram variações nas taxas de sobrevida conforme a idade e o tipo de tratamento. Por exemplo, pacientes que receberam tratamento completo com quimioterapia e radioterapia em centros de alta complexidade apresentaram melhores desfechos, enquanto pacientes com acesso limitado aos tratamentos tiveram taxas de sobrevida reduzidas (SILVA et al., 2020).

Esses resultados evidenciam que, embora o Brasil tenha avançado na ampliação do acesso ao diagnóstico e ao tratamento do câncer de colo do útero, ainda existem disparidades significativas na sobrevida entre diferentes regiões e populações. O diagnóstico tardio e o acesso limitado aos serviços especializados são desafios contínuos que comprometem a efetividade do tratamento e reduzem as chances de sobrevivência. Portanto, estratégias de rastreamento mais eficazes e a expansão do acesso a centros de tratamento oncológico são essenciais para melhorar a sobrevida das pacientes com câncer de colo do útero no Brasil (CARMO; LUIZ, 2011; MASCARELLO et al., 2013; LIMA et al., 2022; SILVA et al., 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a sobrevida e os fatores prognósticos associados a mortalidade de mulheres com câncer de colo de útero avançado submetidas a quimioterapia paliativa.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Verificar a sobrevida de mulheres com câncer de colo do útero avançado e recorrente/metastático submetidas a quimioterapia paliativa;
- b) Identificar fatores associados a mortalidade de mulheres com câncer de colo do útero avançado e recorrente/metastático submetidas a quimioterapia paliativa;
- c) Verificar os principais procedimentos e tratamentos realizados em mulheres com câncer de colo de útero avançado submetidas a quimioterapia paliativa;

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, analítico de coorte retrospectiva com abordagem quantitativa.

4.2 Delineamento do estudo

4.2.1 Local do estudo

O Hospital do Câncer Aldenora Bello (HCAB) é uma instituição filantrópica localizada em São Luís, Maranhão. Credenciado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o HCAB realiza a maior parte de seus atendimentos por meio desse sistema, desempenhando um papel importante no cuidado oncológico de pacientes que dependem da rede pública de saúde. Fundado em 1959 pela Fundação Antônio Dino, o hospital consolidou-se como um dos principais polos de tratamento do câncer nas regiões Norte e Nordeste do Brasil.

Designado como Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) de acordo com a Portaria número 741 do Ministério da Saúde, de 19 de dezembro de 2005, o HCAB é reconhecido por sua infraestrutura, que abrange clínica médica, clínica cirúrgica, pediatria, terapia intensiva, terapia nutricional, centro cirúrgico, radioterapia com 4 aceleradores lineares, quimioterapia, cuidados paliativos, urgência e emergência, além de atendimento ambulatorial. O hospital possui 128 leitos de internação, 10 leitos de terapia intensiva, 9 salas de ambulatório, 7 leitos e 10 poltronas na emergência, e 7 salas no centro cirúrgico, disponibilizando todos os recursos humanos e tecnológicos essenciais para o tratamento integral de pacientes oncológicos.

Além disso, o hospital conta com um laboratório de patologia próprio, que é referência no estado do Maranhão, também se destaca como centro de formação profissional, oferecendo dois programas de residência médica: Residência em Mastologia e Residência em Cirurgia Oncológica, que contribuem para a capacitação

de especialistas e a melhoria contínua da qualidade do atendimento prestado.

A instituição se destaca pela abordagem multidisciplinar, contando com uma equipe altamente qualificada formada por médicos, enfermeiros, técnicos e outros profissionais de saúde que atuam de maneira integrada para proporcionar um atendimento humanizado e de excelência. Em 2022, o hospital registrou uma média de 810 novos casos de câncer de colo do útero tratados, reafirmando sua posição como referência no manejo dessa neoplasia no estado do Maranhão e no cuidado à população local.

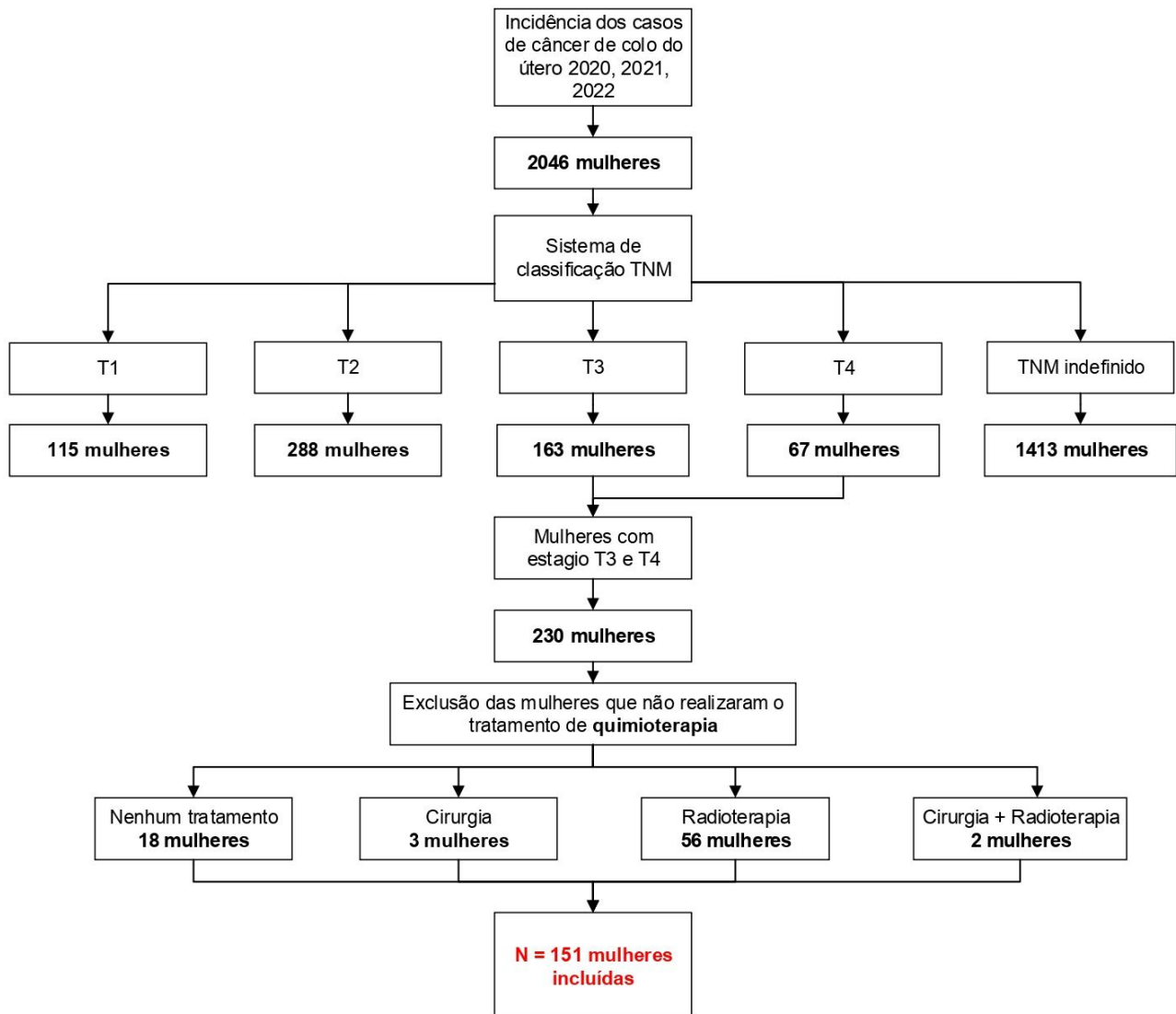
4.2.2 População do estudo

Foram incluídas 151 mulheres com câncer de colo do útero avançado que receberam tratamento no Hospital do Câncer Aldenora Bello. Os critérios de inclusão abrangem mulheres maiores de 18 anos, diagnosticadas com câncer de colo do útero em estágio avançado (T3 e T4) confirmado pelo sistema de classificação TNM, com presença de metástases locais ou à distância no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2022.

Em 2022, a instituição registrou a média de 810 novos casos de câncer de colo de útero tratados no hospital, reforçando seu papel como referência no manejo dessa neoplasia no estado do Maranhão e no atendimento à população.

Os critérios de não inclusão contemplaram mulheres cujo estadiamento TNM não estava definido ou cujas informações sobre o estágio da doença eram desconhecidas ou ausentes nos prontuários, bem como aquelas que receberam apenas cirurgia ou radioterapia, sem quimioterapia.

Figura 7: Diagrama CONSORT, São Luís, MA, Brasil, 2024.



4.2.3 Seleção dos Grupos

O estudo incluiu mulheres diagnosticadas com câncer de colo do útero avançado, divididas em dois grupos conforme as recomendações de tratamento da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC):

- Grupo 1 (n = 112): Composto por mulheres com câncer de colo do útero avançado, tratadas exclusivamente com o protocolo de tratamento primário, que incluiu quimioterapia semanal com cisplatina ou carboplatina, em

combinação com radioterapia.

- Grupo 2 (n = 39): Incluiu mulheres com câncer de colo do útero recorrente ou metastático, que receberam tratamento paliativo com cisplatina ou carboplatina associadas a paclitaxel e gencitabina a cada 21 dias, após resposta insatisfatória ao tratamento primário.

4.3 Coleta de dados

Utilizou-se o Sistema de Informação em Saúde do Registro Hospitalar de Câncer (SIS-RHC) da instituição como fonte de dados secundários, consultando as Fichas de Registro do Tumor, os prontuários físicos e/ou eletrônicos para os dados não preenchidos. A Ficha de Registro de Tumor utiliza a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O/3), uma extensão da CID-10, para codificar os novos casos de câncer coletados. A coleta de dados ocorreu no período de 1 a 26 de março de 2024.

Os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) são responsáveis pela coleta sistemática e contínua de informações de pacientes diagnosticados com câncer em unidades hospitalares. Esses registros permitem o monitoramento da assistência prestada, sendo essenciais para avaliar a qualidade do tratamento oncológico. A maioria dos RHC utiliza o sistema SisRHC, desenvolvido pelo INCA, para informatizar e consolidar os dados. Hospitais habilitados na Atenção Especializada em Oncologia do SUS são obrigados a operar um RHC e enviar regularmente seus dados para o IntegradorRHC, enquanto hospitais não habilitados podem optar por aderir ou não (INCA, 2010).

4.4 Instrumentos para coleta de dados e variáveis utilizadas

Foi desenvolvido um Formulário de Registro de Caso (CRF) (Apêndice A) que inclui aspectos sociodemográficos, clínicos e funcionais das participantes, extraídos das Fichas de Registro de Tumor do SISRHC e de prontuários físicos e eletrônicos.

4.4.1 Variáveis Sociodemográficas

- *Idade*: Registrada no momento do diagnóstico inicial e categorizada em faixas etárias.

- *Sexo*: Todas as participantes são mulheres, já que o estudo foca em pacientes com câncer de colo do útero. No entanto, o campo de sexo foi registrado para garantir a integridade dos dados.

- *Raça/Cor*: Classificada conforme a autodeclaração das pacientes, usando os padrões do IBGE:

- 1 - Branca,
- 2 - Preta,
- 3 - Amarela,
- 4 - Parda,
- 5 - Indígena, e
- 9 - Sem informação.

- *Escolaridade*: Refere-se ao nível educacional das pacientes no momento do diagnóstico e é categorizada em diferentes níveis, de acordo com a escolaridade formal alcançada:

1 - Nenhuma: Pacientes que não possuem nenhuma educação formal.

2 - Fundamental Incompleto: Pacientes que iniciaram, mas não completaram o ensino fundamental.

3 - Fundamental Completo: Pacientes que completaram o ensino fundamental.

4 - Nível Médio: Pacientes que concluíram o ensino médio.

5 - Nível Superior Incompleto: Pacientes que iniciaram, mas não concluíram um curso de nível superior.

6 - Nível Superior Completo: Pacientes que possuem diploma de graduação.

9 - Sem Informação: Quando os dados sobre a escolaridade não estão disponíveis.

- *Ocupação*: Descrição da ocupação principal da participante, registrada conforme a Classificação Brasileira de Ocupações (CBO).

4.4.2 Variáveis Clínicas

Essas variáveis incluem informações sobre o diagnóstico, tratamento e estado clínico das pacientes. Elas são fundamentais para entender o curso da doença e a resposta ao tratamento.

- *Data do Diagnóstico e Primeira Consulta:* Indicada para monitorar o tempo até o início do tratamento.

- *Diagnóstico e Tratamentos Anteriores:* Informa se as pacientes já tinham diagnóstico prévio ou passaram por tratamentos anteriores, o que pode indicar o estágio da doença e influenciar as estratégias terapêuticas.

- *Tipo de Quimioterapia e Regime:* Informa se a paciente recebeu tratamento com agente único (ex.: cisplatina ou carboplatina) ou com combinação de agentes (ex.: cisplatina + paclitaxel). O tipo e o regime de quimioterapia estão associados às respostas ao tratamento e aos efeitos adversos.

- *Data de Início e Mudança do Protocolo Quimioterápico:* Registro de datas que indicam o início do tratamento e alterações no regime terapêutico, possibilitando a análise da eficácia do protocolo inicial e das respostas subsequentes.

- *Estado Funcional (ECOG):* para a avaliação da funcionalidade dos pacientes, foi utilizado o instrumento Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), um método amplamente utilizado para avaliar o status funcional dos pacientes, especialmente em contextos oncológicos. Esse instrumento está no domínio público há muitos anos e serve para classificar o grau de comprometimento funcional do paciente, permitindo avaliar como a doença afeta as atividades diárias dos pacientes e é frequentemente utilizada para determinar a adequação dos tratamentos, prever prognósticos e avaliar a qualidade de vida dos pacientes (OKEN et al., 1982).

A escala do ECOG-PS classifica os pacientes com base em pontos que variam de 0 a 5, onde:

- 0: O paciente está totalmente ativo, sem restrições nas atividades.
- 1: O paciente tem alguma limitação para atividades físicas extenuantes, mas ainda é capaz de realizar trabalhos leves ou atividades sedentárias.
- 2: O paciente não consegue trabalhar, mas é capaz de cuidar de si mesmo

e se locomover.

- 3: O paciente requer cuidados limitados a si mesmo e passa mais de 50% do tempo acamado ou em uma cadeira.

- 4: O paciente está completamente incapacitado, não consegue se cuidar e está totalmente confinado à cama ou à cadeira.

- 5: Indica morte (OKEN et al., 1982).Índice de Comorbidade de Charlson (ICC): Calcula o risco de mortalidade com base na presença de comorbidades. Pacientes com ICC elevado têm maior probabilidade de complicações e menor sobrevida.

- *IMC (Índice de Massa Corporal)*: é amplamente utilizado para classificar o estado nutricional das pessoas e foi categorizado conforme a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS). A classificação é baseada nos seguintes intervalos:

- Baixo peso ($<18,5 \text{ kg/m}^2$): Indica desnutrição ou baixo peso corporal, frequentemente associada a um pior prognóstico em pacientes oncológicos, menor tolerância ao tratamento e maior risco de complicações.

- Eutrofia ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$): Considerado o intervalo ideal de peso para altura. Pacientes com IMC normal geralmente apresentam melhor capacidade de suportar tratamentos e menor risco de complicações.

- Sobrepeso ($25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$): Representa um peso acima do ideal, o que pode estar associado a um maior risco de doenças crônicas e complicações no tratamento oncológico.

- Obesidade ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$): a obesidade é subdividida em três classes:

- Obesidade Grau I ($30,0 - 34,9 \text{ kg/m}^2$): Moderado aumento de risco para complicações de saúde.

- Obesidade Grau II ($35,0 - 39,9 \text{ kg/m}^2$): Risco significativamente aumentado de doenças e complicações.

- Obesidade Grau III ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$): Obesidade grave, associada a um alto risco de complicações, pior qualidade de vida e menor sobrevida.

- *Índice de Comorbidade de Charlson (ICC)*: é uma ferramenta utilizada para prever o risco de mortalidade em pacientes com múltiplas comorbidades. Criado em 1987 por Mary Charlson e colegas, o ICC atribui pontuações de 1 a 6 a diferentes

condições de saúde com base na sua gravidade. A soma dessas pontuações resulta em um escore total que indica o risco de mortalidade do paciente, sendo que um escore mais alto reflete um risco maior. O ICC é composto por 20 condições clínicas e pode ser ajustado com a idade, adicionando pontos para cada década acima dos 50 anos. É amplamente utilizado na prática clínica e em estudos para ajustar análises e orientar decisões terapêuticas (CHARLSON et al., 1987).

- *Procedimentos Adicionais Realizados*: contempla todas as intervenções terapêuticas ou cirúrgicas realizadas durante o tratamento oncológico, como internações em UTI, intubação, drenagens e cirurgias de emergência. Essas intervenções são indicativas de complicações ou da necessidade de manejo clínico mais intensivo.

- *Sintomas na Última Internação*: documenta os principais sintomas apresentados pela paciente durante sua última hospitalização, incluindo dor, dispneia, náuseas, disfunções orgânicas e outros sinais clínicos relacionados ao avanço da doença.

- *Alterações Laboratoriais*: Inclui alterações hematológicas, eletrolíticas, metabólicas e inflamatórias que podem impactar a tolerância ao tratamento e o prognóstico.

4.4.3 Variáveis de Sobrevida e Mortalidade

Essas variáveis estão relacionadas aos desfechos clínicos e são utilizadas para analisar a eficácia do tratamento e os fatores associados à mortalidade.

- *Tempo de Sobrevida*: Calculado a partir da data da última dose de quimioterapia até o óbito ou até 12 meses de sobrevivência. Pacientes que sobreviveram além desse período ou que perderam seguimento foram consideradas censuradas.

- *Local do Óbito*: registra o local onde ocorreu o falecimento (domicílio, hospital, UTI), o que pode indicar a qualidade do cuidado no final da vida.

- *Data do Óbito*: registrada para análise da sobrevida.

- *Data do Último Acompanhamento*: última data de acompanhamento da paciente, útil para definir o status de censura no cálculo de sobrevida.

4.4.4 Caracterização do Tumor

Essas variáveis fornecem detalhes sobre as características anatômicas e patológicas do tumor.

- *Localização do Tumor Primário*: descrição anatômica da localização inicial do tumor.

- *Tipo Histológico do Tumor Primário*: classificação do tipo celular do tumor com base na histopatologia.

- *Localização de Metástase à Distância*: locais para onde o câncer se espalhou, como fígado, pulmão ou ossos.

- *Estadiamento TNM*: classificação detalhada para descrever a extensão anatômica e a agressividade do tumor. Classifica a extensão do tumor primário, a presença de linfonodos comprometidos e a existência de metástases.

4.4.5 Hábitos e Comportamentos de Saúde

Essas variáveis permitem analisar fatores de risco modificáveis que podem influenciar o desenvolvimento e a progressão do câncer.

- *Histórico Familiar de Câncer*: Indica a presença de casos de câncer em familiares, um fator de risco relevante para predisposição genética.

- *Consumo de Álcool*: para a avaliação do alcoolismo, deve-se registrar o tipo de bebida, a frequência de uso e a quantidade consumida. O consumo habitual é considerado aquele que ocorre mais de três vezes por semana, independentemente da quantidade. As opções de classificação do consumo de álcool foram as seguintes:

- "Nunca", para aqueles que nunca usaram bebidas alcoólicas ou que consumiram esporadicamente apenas uma dose ao longo da vida;

- "Ex-consumidor", para aqueles com histórico de consumo habitual, mas que estão abstêmios há pelo menos seis meses;

- "Sim", para aqueles com histórico de consumo habitual, mesmo que em pequena quantidade, e que ainda consomem atualmente;

- "Não avaliado", quando a informação não foi coletada;
- "Não se aplica", para pré-escolares até os sete anos de idade; e
- "Sem informação", quando a informação não está no prontuário ou foi coletada incorretamente.

- *Consumo de Tabaco*: para o tabagismo, foram registrados todos os tipos de consumo, incluindo cigarro, cigarrilha, charuto, cachimbo e mascar, além da frequência, quantidade e duração do uso. As opções de classificação do consumo de tabaco são as seguintes:

- "Nunca", para aqueles que nunca usaram tabaco ou que usaram esporadicamente para "experimental";
- "Ex-fumante", para aqueles com histórico de consumo habitual, mas que estão abstêmios há pelo menos seis meses;
- "Sim", para aqueles com histórico de consumo habitual, mesmo que em pequena quantidade, e que ainda usam tabaco atualmente;
- "Não avaliado", quando a informação não foi coletada;
- "Não se aplica", para pré-escolares até os sete anos de idade; e
- "Sem informação", quando a informação não está no prontuário ou foi coletada incorretamente (INCA, 2010).

4.5 Análise estatística

Para as análises estatísticas, foi utilizado o software SPSS, versão 21 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). As características demográficas e clínicas das pacientes foram descritas por meio de estatísticas descritivas. Variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas, enquanto variáveis contínuas foram expressas por medianas e intervalos interquartis.

O teste do qui-quadrado (χ^2) foi aplicado para comparar variáveis categóricas entre os grupos, com significância estatística definida como $p \leq 0,05$. A análise de sobrevida foi baseada na data da última quimioterapia, considerando a importância clínica desse momento no foco em controle de sintomas e qualidade de vida.

As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, e o

teste de log-rank comparou as curvas entre os grupos. Para identificar os fatores associados à sobrevida em 1 ano, foram realizadas análises univariadas e multivariadas utilizando a regressão de Cox. Os fatores com significância estatística ($p \leq 0,10$) na análise univariada, sem correlação entre si, foram incluídos no modelo multivariado. A análise de resíduos foi realizada para verificar a proporcionalidade dos riscos e a adequação do modelo.

4.6 Aspectos éticos da pesquisa

Este estudo faz parte do projeto intitulado "IMPACTOS DA QUIMIOTERAPIA PALIATIVA EM MULHERES COM CÂNCER DE COLO DO ÚTERO AVANÇADO E FASE FINAL DE VIDA", registrado sob o número CAAE: 66307522.2.0000.5086 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Fundação Universidade Federal do Maranhão, conforme parecer nº 6.417.093.

Os preceitos éticos da pesquisa foram respeitados de acordo com as Diretrizes para Boas Práticas Clínicas, as Diretrizes do STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) e os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque, além dos complementares aplicáveis do Conselho Nacional de Saúde, obedecendo a Resolução nº 466/12.

Por se tratar de uma pesquisa que utiliza dados secundários de prontuários, foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sem interferir no tratamento dos pacientes. As fontes de dados utilizadas neste estudo incluem registros hospitalares e clínicos. Todos os dados coletados dessas fontes foram anonimizados de acordo com os requisitos legais, de conformidade e regulamentares.

5 RESULTADOS

5.1 Sobrevida e qualidade de vida de pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia paliativa no final da vida: uma revisão de escopo

Artigo científico submetido à American Journal of Hospice and Palliative Medicine, classificada como Estrato A4 na atualização mais recente do WEBQUALIS da CAPES, na área de avaliação MEDICINA I (ISSN: 1049-9091).

Pabline Medeiros Verزارo¹

Ingrid de Campos Albuquerque²

Aline Santos Kennelly³

João Batista Santos Garcia⁴

Survival and quality of life in oncology patients undergoing palliative chemotherapy at end-of-life: a scoping review

ABSTRACT

Objective: To map the available evidence on survival and quality of life of cancer patients undergoing palliative chemotherapy at the end of life. **Method:** A scoping review was conducted following the guidelines of the Joanna Briggs Institute. Searches were carried out in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Excerpta Medica Database, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Scopus, Web of Science, and ProQuest databases. Thirty-four articles were selected after screening and eligibility assessment. Extracted data included cancer type, interventions, survival, and quality of life, with descriptive analysis highlighting the main effects of palliative chemotherapy. **Results:** Palliative chemotherapy extended survival in gastric cancer (10 vs. 4 months) and colorectal cancer (19 months in the first line), but demonstrated limited benefits in pancreatic and biliary cancers. Quality of life improved during initial cycles, particularly with psychological support and symptom management, but declined in advanced stages due to toxicity and disease progression. Early discontinuation of chemotherapy before the final month increased survival (14.2 vs. 7.1 months). **Conclusion:** The impact of palliative chemotherapy differs based on cancer type and stage. Decisions on its use should consider patient preferences and clinical status.

DESCRIPTORS: Neoplasms; Survival; Antineoplastic Agents; Hospice Care, Quality Of Life. Neoplasm Metastasis

INTRODUCTION

Palliative chemotherapy has been a therapeutic approach in contemporary oncology practice for decades, particularly for incurable neoplasms, especially in stage IV solid tumors. Its primary goal is to relieve symptoms, control disease progression, and, in some cases, potentially extend survival in patients with poor prognoses. However, it is a complex issue that requires careful consideration of the risks and benefits, as it is associated with numerous challenges and possible adverse effects that must be individually assessed for each patient ⁽¹⁾.

Despite significant advancements in science and technology, which have introduced more effective therapeutic agents with fewer side effects, international guidelines for the management of advanced-stage cancer patients remain limited.

Furthermore, some studies ⁽²⁻¹²⁾ suggest that not all patients respond positively to palliative chemotherapy, and in many cases, it may not offer clear benefits in terms of survival or quality of life, raising ethical concerns about the use of aggressive treatments in patients who may have limited or no benefit.

The distinction between curative and palliative intent, as well as its potential impact on survival extension, remains a gap that needs to be addressed ⁽¹³⁻¹⁴⁾. It is necessary to establish precise protocols for administering palliative chemotherapy, particularly in end-of-life care, and to understand its relationship with more aggressive therapies ⁽¹⁵⁾.

The ASCO (American Society of Clinical Oncology) guidelines ⁽¹⁶⁾, in response to the Choose Wisely campaign, focus on identifying patients with advanced-stage metastatic cancer who are more likely to benefit from palliative chemotherapy, suggesting that these guidelines may also help identify patients who could be harmed by it. However, uncertainties persist regarding the appropriate use of chemotherapy near the end of life ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

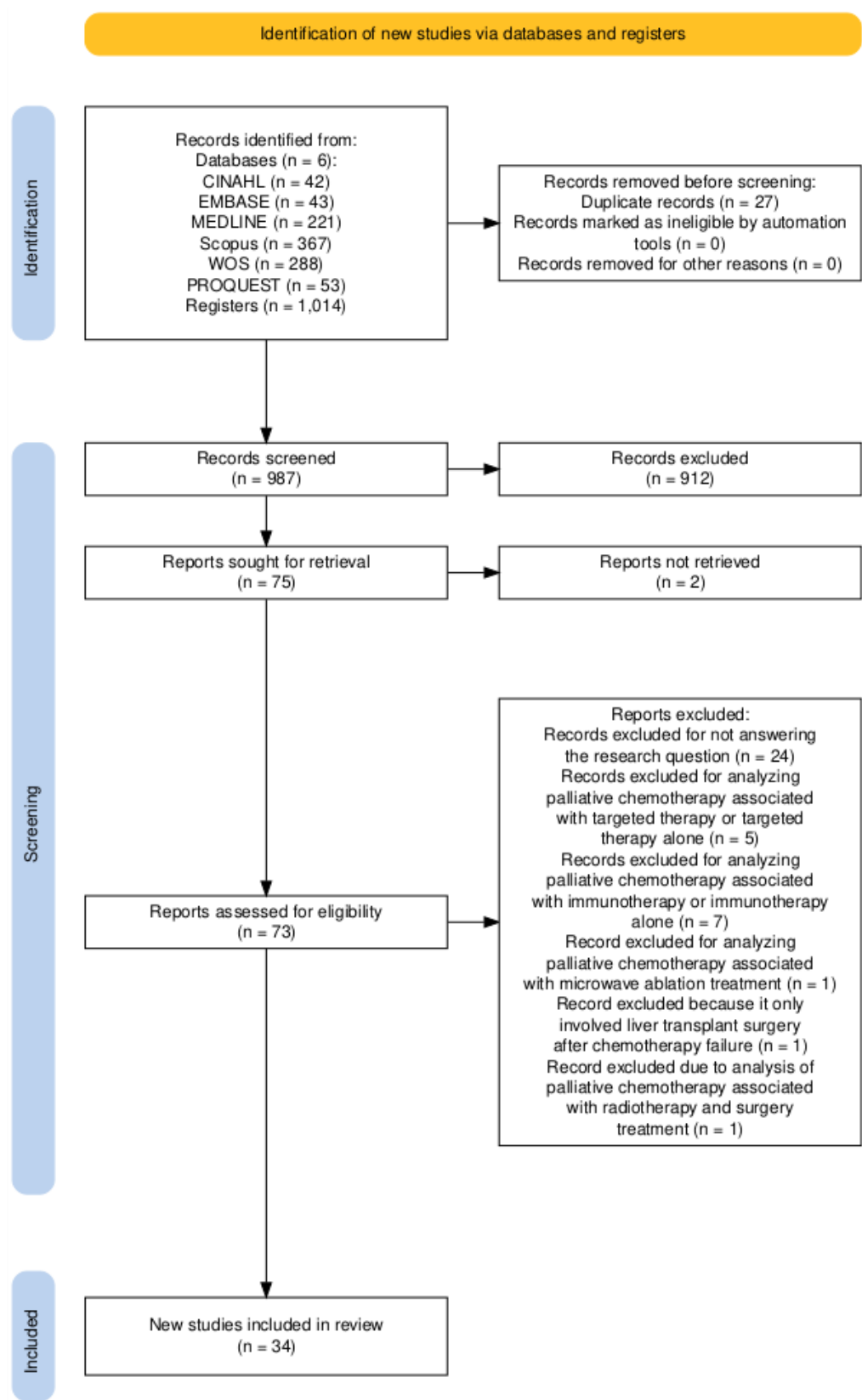
In light of this, this scoping review aims to map the available evidence on the survival and quality of life of cancer patients undergoing palliative chemotherapy at the end of life.

METHOD

Study Design

This is a scoping review conducted according to the recommendations of the Joanna Briggs Institute (JBI) ⁽¹⁸⁾, which allows for mapping key concepts, clarifying research areas, and identifying knowledge gaps, as demonstrated in Figure 1. The research protocol was registered in the Open Science Framework and can be accessed via the following link: https://osf.io/ntgzd/?view_only=1b7107ad4e054554a5b39bf45cec256b. The PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Scoping Reviews) extension was used to report the results of the scoping review. ^(19,20)

Figure 1: Flowchart of the literature search process and study selection criteria (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews – PRISMA 2020), São Luís, MA, Brasil, 2024.



Eligibility Criteria

The study question was formulated using the P (population/patients), C (concept), and C (context) mnemonic. The population (P) considered: patients diagnosed with cancer in the end-of-life stage; the concept of interest (C): survival and quality of life of cancer patients undergoing palliative chemotherapy; and the context (C): any inpatient unit and healthcare institutions. The resulting study question was: What is the survival and quality of life of cancer patients undergoing palliative chemotherapy at the end of life?

The types of sources considered in this review included descriptive and analytical observational studies, randomized clinical trials, prospective and retrospective cohorts, case-control studies, literature reviews, systematic reviews, meta-analyses, individual case reports, expert consensus, guidelines, protocols, secondary studies, dissertations, and theses. Additionally, book chapters, conference abstracts, theses, dissertations, and other relevant gray literature, such as journals and websites specializing in healthcare, were considered to encompass a comprehensive range of perspectives and evidence.

No language or specific time frame filters were applied. However, editorials, abstracts, correspondence, monographs, and articles that were not fully available in the data sources used were excluded.

Data Collection

According to JBI guidelines, the search strategy was conducted in three stages. In the first stage, an initial search was conducted on the platforms Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, JBI Evidence Synthesis, Prospero, Open Science Framework (OSF), and Virtual Health Library (BVS) to verify if any scoping review on the topic was already in progress. No similar studies were identified in these information sources ⁽²⁰⁾.

In the second stage, a pilot study was conducted using the keywords and terms identified for the search in the MEDLINE (via PubMed), SCOPUS, and Excerpta Medica Database (EMBASE) databases. After evaluating the relevance of the implemented strategy, the protocol was registered.

In the third stage, on April 5, 2022, the final search was conducted to identify and select articles from the reference lists of the sources used. The search was conducted in the following databases: MEDLINE (via PubMed), SCOPUS, Excerpta Medica Database (EMBASE), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), and Web of Science (WOS), as illustrated in Figure 1.

On July 23, 2024, a search for unpublished studies, known as gray literature, was conducted using the PROQUEST platform. This search included dissertations and theses, newspapers and journals, books, and specialized databases in various fields of knowledge, such as social sciences, humanities, natural sciences, and engineering, as well as historical documents and archives.

Table 1 - Records identified through search strategies in electronic databases, São Luís, MA, Brazil, 2024.

Database	Search Strategy
MEDLINE (PubMed)	#1 - (Neoplasms [Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR Cancer[Title/Abstract] OR Malignanc*[Title/Abstract] OR Neoplas*[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract]) OR (Neoplasms[MeSH Terms]) #2 - ("Palliative Chemotherapy"[Title/Abstract]) #3 - (Survival [Title/Abstract]) OR (Survival [MeSH Terms]) #4 - ("Quality of Life"[Title/Abstract] OR "HRQOL"[Title/Abstract] OR "Health-Related Quality Of Life"[Title/Abstract] OR "Life Quality"[Title/Abstract]) OR ("Quality of Life"[MeSH Terms]) #5 - #3 AND #4 #6 - #1 AND #2 AND #5
EMBASE	neoplasm'/exp AND 'palliative chemotherapy'/exp AND 'survival'/exp AND 'quality of life'/exp AND [embase]/lim
WEB OF SCIENCE	(Neoplasms OR "Benign Neoplasm" OR "Benign Neoplasms" OR Cancer OR Malignanc* OR Neoplas* OR Tumor*) (Todos os campos) and ("Palliative Chemotherapy") (Todos os campos) and (Survival) AND ("Quality of Life" OR "HRQOL" OR "Health-Related Quality Of Life" OR "Life Quality") (Todos os campos)
CINAHL	((Neoplasms OR "Benign Neoplasm" OR "Benign Neoplasms" OR Cancer OR Malignanc* OR Neoplas* OR Tumor*)) AND "Palliative Chemotherapy" AND ((Survival) AND ("Quality of Life" OR "HRQOL" OR "Health-Related Quality Of Life" OR "Life Quality"))
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ((neoplasms OR "Benign Neoplasm" OR "Benign Neoplasms" OR cancer OR malignanc* OR neoplas* OR tumor*)) AND TITLE-ABS-KEY ("Palliative Chemotherapy") AND TITLE-

	ABS-KEY ((survival) AND ("Quality of Life" OR "HRQOL" OR "Health-Related Quality Of Life" OR "Life Quality")))
PROQUEST	(Neoplasms OR "Benign Neoplasm" OR "Benign Neoplasms" OR Cancer OR Malignanc* OR Neoplas* OR Tumor*) AND ("Palliative Chemotherapy") AND ((Survival) AND ("Quality of Life" OR "HRQOL" OR "Health-Related Quality Of Life" OR "Life Quality"))

Study Selection

Studies were selected in two stages. In the first stage, the records were imported into Excel, and duplicate studies were removed. Then, the titles and abstracts were read and selected by two independent reviewers for evaluation, applying the inclusion and exclusion criteria.

In the second stage, the full text of the pre-selected studies was evaluated to confirm their eligibility. Discrepancies between the reviewers at each stage of the selection process were resolved through re-evaluation by a third reviewer.

Potentially relevant articles were retrieved in full, and data extraction was conducted based on a form developed by the authors and modeled after the JBI manual's recommended form.

Data Extraction

A database was created in table format using Microsoft Excel 2019. This database was designed according to the JBI model, covering categories such as year of publication, authorship, journal/institution, title, study objective, methodology used, country where the study was conducted, type of publication, main factors associated with survival, types of cancer, symptoms reported by patients, impact on quality of life, patient functionality and autonomy, comparison of quality of life before and after the initiation of palliative chemotherapy, differences in survival and quality of life, and supportive interventions that may improve the quality of life of patients undergoing palliative chemotherapy at the end of life.

Each publication included in the database was thoroughly analyzed. Additionally, the authors conducted a pilot test of the extraction form using two sources to ensure that all relevant results were captured.

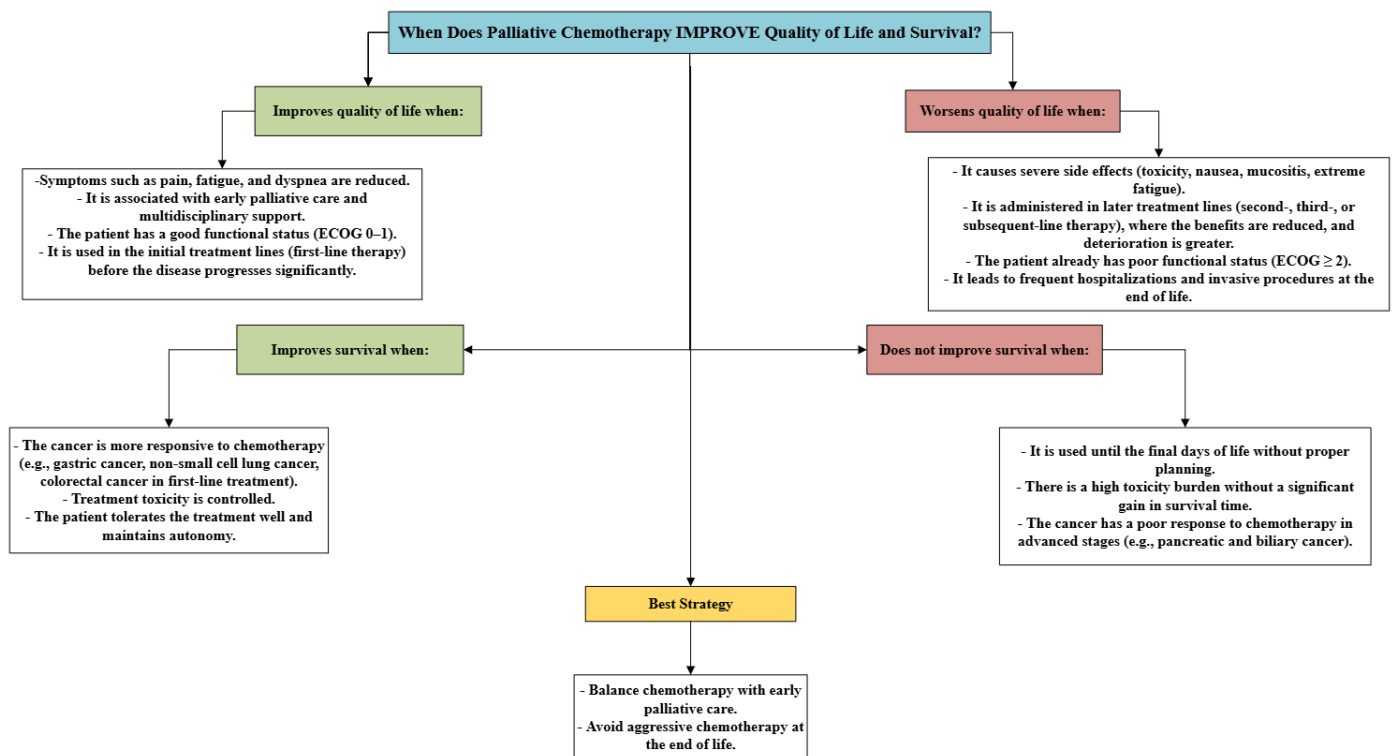
Data Processing and Analysis

After data extraction, a descriptive analysis was performed, and tables were created with data from the publications, including the year of the study, authorship, title, study type, and results regarding survival and quality of life analyses in cancer patients undergoing palliative chemotherapy at the end of life. The extracted data were presented in tables and figures, aligned with the objectives of this scoping review.

RESULTS

The searches yielded 1,014 scientific publications across the databases, with the scoping review comprising 34 articles, primarily observational studies and randomized clinical trials that examined the effects of palliative chemotherapy in patients with advanced and terminal cancer. Figure 2 presents a summary of the main findings identified in the review.

Figure 2 - Key findings from the scoping review, São Luís, MA, Brazil, 2024.



The most frequently analyzed cancer types were lung, colorectal, gastric, ovarian, pancreatic, and breast cancer. The chemotherapeutic agents studied included cisplatin, paclitaxel, gemcitabine, carboplatin, docetaxel, 5-FU (Fluorouracil), and etoposide.

The study results showed significant variation in the impacts of palliative chemotherapy. In terms of survival, some studies, such as Glimelius et al. (1995), reported prolonged survival in patients with gastric cancer ⁽²¹⁾. However, other studies, such as Prigerson et al. (2015), found no clear survival benefits compared to supportive care ⁽¹⁷⁾. Quality of life was assessed as a crucial aspect, with some patients reporting improvements due to symptom control provided by palliative chemotherapy. For instance, Patnaik et al. (1998) observed improvements in emotional function and symptom control in ovarian cancer patients ⁽²⁾, while Zabernigg et al. (2012) indicated a deterioration in quality of life in the more advanced stages of the disease ⁽²²⁾.

The most common adverse symptoms during palliative chemotherapy included pain, fatigue, dyspnea, and gastrointestinal symptoms. Payne (1992) highlighted the presence of dizziness, gastrointestinal symptoms, and pain in patients with breast and ovarian cancer ⁽²³⁾. Patient functionality varied significantly, with some studies showing improvements, such as Freedman and Zimmermann (2009), where the use of opioids improved functionality and patient autonomy ⁽⁶⁾. However, Popescu et al. (1999) observed a reduction in functionality in elderly patients with colorectal cancer ⁽²⁴⁾.

Supportive interventions, such as symptom management and psychological support, were essential for maintaining and improving patients' quality of life. Studies like those by Archer et al. (1999) and Glimelius et al. (1995) demonstrated that psychosocial support and the use of antiemetics contributed significantly to improving quality of life ^(3,21). Table 3 provides a detailed description of the findings.

Table 2 - Description of studies included in the review, São Luís, MA, Brazil, 2024

N	Author ship/ Year	CA Type	Symptom s during palliative chemothe rapy	Survival of palliative chemoth erapy	Functional ity and autonomy during palliative chemother apy	Supportive interventio ns that improve QOL	QoL after palliati ve chemot herapy	Factors that worsen survival and	Factors that improve QoL and Survival	Results on survival and QoL
1	Payne (1992) (23)	- Breast - Ovary	- Dizziness - Gastroint	There were no significan t	- Impairment in patients	- Home Treatment	- Reduce d need for	- Anxiety - Depressio n	- Home care - Lower anxiety	- Increased suffering

			estinal symptoms - Pain - Rapid hair loss	differences.	treated in hospital	- Psychological Support - Symptom Management	painkillers and psychosocial morbidity in home treatment.	- Gastrointestinal symptoms - Women under 60 - Hospital treatment	and depression	
2	Glimelius et al. (1995) (21)	- Gastric - Colorectal - Pancreatic - Biliary	- General Toxicity	- Gastric: prolonged (median of 10 vs. 4 months). - Colorectal and Pancreatic-Biliary: not significantly prolonged - Chemotherapy group: significantly longer (median 9 months)	NA	- Psychosocial support - Relief of any symptoms	- Quality of Life: Significant improvements in quality of life were observed in the primary chemotherapy group (58%) compared to the best supportive care group (29%).	- Increased average length of hospital stay	- Palliative chemotherapy	- Better results in gastric cancer and less impressive in pancreatic-biliary cancer. - Longer quality-adjusted median survival time in the palliative chemotherapy group (median of 7 vs. 2 months).
3	Pattnaik; Doyle; Oza (1998) (2)	- Ovary	- Pain - Nausea - Vomiting	- Objective response in a quarter of cases and palliative improvement in half of patients.	NA	- Reduced Hospitalization - Symptom Control	- Improvement in emotional function - Control of symptoms after two cycles of chemotherapy.	NA	NA	NA
4	Popescu et al. (1999) (24)	- Colorectal	- Toxicity - Severe mucositis - Diarrhea - Nausea - Vomiting	- Overall survival was lower in elderly patients, but palliative benefits in terms of response and FFS were similar.	- There was no significant difference in functionality between the groups.	- Careful patient selection - Early initiation of palliative chemotherapy in patients with good functional status.	- It did not result in significant differences.	NA	NA	- Elderly patients tolerated chemotherapy well and showed similar palliative benefits as younger patients.

				- One-year survival rates were similar (44% for elderly vs. 48% for young patients).						
5	Archer ; Billingham; Cullen (1999) (3)	- Colorectal - Small cell lung	- Cough - Pain - Dyspnea	- Prompt treatment with 5-FU and methotrexate resulted in improved survival and symptom-free survival.	- Maintenance of functional status until disease progression - Less disturbances in daily activities.	- Use of antiemetics - Altered administration of cytotoxic drugs	- Improved Quality of Life - Relief from symptoms - Maintenance of daily activities for longer.	NA	- Palliation/ Toxicity Balance	- Small but significant advantage in survival in non-small cell lung cancer, and an improvement in quality of life.
6	Best et al. (2000) (25)	- Colorectal	- Toxicity - Leukopenia - Diarrhea - Nausea	- Absolute increase in survival of 16% at 6 months and 12 months, and an increase in median survival of 3.7 months.	NA	- Radiotherapy - Nutritional and psychological support. - Combined chemotherapy	- Improved Quality of Life	NA	- Palliative chemotherapy combined with supportive care	- Palliative chemotherapy was associated with a significant reduction in the risk of disease progression. - Progression-free survival was longer in the chemotherapy group.
7	Doyle et al. (2001) (26)	- Ovary	- Toxicity - Alopecia - Severe neutropenia - Gastrointestinal toxicity	- Median survival was 11 months	NA	NA	- Significant improvement in global and emotional function after two cycles of chemotherapy.	NA	NA	NA
8	Medley; Cullen (2002) (27)	- Non-small cell lung	- Pain - Dyspnea	- Addition of paclitaxel increased median survival	- Improvements in physical function and	- Addition of gemcitabine, paclitaxel or docetaxel	- Increased quality of life scores.	NA	- Chemotherapy combined with	- Chemotherapeutics combined with the best supportive

				from 4.8 months to 6.8 months. - The use of docetaxel increased median survival by 3 months and tripled 1-year survival.	reduction of tumor symptoms.	- Supportive therapy	- Paclitaxel and docetaxel improved emotional function and symptom control		supportive therapy - Reducing toxicity with new chemotherapeutic agents	therapy significantly improve symptoms and quality of life, in addition to prolonging survival.
9	Kaasa; Loge (2002)⁽⁴⁾	- Non-small cell lung	- Pain - Dyspnea	- Addition of docetaxel to best supportive care has shown benefits in survival and symptom control in patients with advanced NSCLC. - The combination of paclitaxel and cisplatin has also shown similar benefits.	- Maintain or improve physical function - Adding chemotherapy to supportive care allowed for better maintenance of daily activities and autonomy	- Gemcitabine and docetaxel - Supportive therapy	- Improved control of symptoms such as pain, dyspnea and emotional function. - Significant reduction in pain and need for opioids - The use of validated instruments, such as the EORTC QLQ-C30, helped to assess and improve patients' quality of life.	NA	NA	- Benefits in both survival and quality of life in patients with different stages of disease progression. But with better results for patients with non-small cell lung cancer.
10	Schonwetter et al. (2006)⁽²⁸⁾	- Lung - Breast	- Urinary problems - Numbness - Tingling - Pain	- There was no significant difference	- Less severity of symptoms such as numbness/tingling, urinary	- Symptom Control - Multidisciplinary Support-	- There was no significant difference in quality	- Change in taste - Cough	NA	- There was no significant difference in the cumulative probability of survival

			- Change in taste - Cough		problems and pain, while they reported greater severity of taste changes and coughing.	Emotional Support - Comprehensive palliative care.	of life between the two groups - Better control of symptoms such as urinary problems, numbness/tingling and pain			- Relief of symptoms without compromising quality of life
11	Kort et al. (2006) (5)	- Colorectal	- Mucositis - Diarrhea - Neutropenia	The authors consider the toxicity to be acceptable when compared to the life-prolonging benefits.	NA	- Multidisciplinary support - Chemotherapy with symptom control - Comprehensive palliative care	Despite high levels of toxicity, studies have rarely reported significant deterioration in quality of life.	NA	NA	- Greater emphasis on prolonging life rather than improving quality of life, even in second-line treatments.
12	Hashimoto et al. (2009) (29)	- Breast - Gynecological - Unknown primary - Other types	- Pain - Dyspnea	- Varies depending on the type of cancer - The median interval between completion of palliative chemotherapy and death was 100 days (ranging from 5 to 1,206 days).	Patients with an ECOG performance status score of 3 or 4 had a significantly shorter interval between chemotherapy and death, indicating a significant loss of functionality.	- Information on Palliative Care Units - Symptom Control - Palliative Care	The lack of information about the Palliative Care Unit and the presence of adverse symptoms negatively impacted the patients' quality of life.	- Presence of symptoms - Young age (<45 years) - Lack of information about palliative care units.	NA	Significantly higher probability of having a short interval between chemotherapy and death and negative impacts on quality of life
13	Freedman; Zimmermann (2009) (6)	- Lung	- Fatigue - Dyspnea - Pain - Cough	- Average survival rate of 8 to 10 months, with a 1-year survival rate ranging	- The use of systemic opioids improved functionality and autonomy - Patients with good performance status	- Early integration of palliative care - Support for symptom management and end-of-life planning	- Improvements in symptom reduction and overall satisfaction with	NA	NA	- Clinical trials indicate an absolute survival benefit of 9% at 12 months compared to supportive care alone.

				from 30-40%.	(ECOG 0-1) have a better response compared to those with lower performance status (ECOG 2-4).	- Breathing control techniques, activity pacing, relaxation techniques - Psychosocial support - Use of Opioids and Oxygen	care received.			
14	Zabernigg et al. (2012) (22)	- Pancreatic - Bile duct	- Fatigue - Pain - Dyspnea - Sleep disorders - Changes in taste.	- No significant improvements in survival.	- 3rd line or higher palliative chemotherapy: significant deterioration	- Early integration of specialized palliative care - Psychosocial support - Use of opioids	- No significant improvements. - The severity of symptoms increases with the advancement of chemotherapy lines, negatively impacting the quality of life of patients.	NA	NA	- Palliative chemotherapy, especially in first-line regimens such as Gemcitabine and Cisplatin, has been shown to stabilize quality of life and physical/psychosocial symptoms without significant improvements in survival.
15	Jung et al. (2012) (30)	- Pancreatic - Bile duct	- Fatigue - Pain	- Pancreatic CA: extension of survival. - Bile duct CA: modest survival benefits.	- Significant reduction in the ability to perform daily activities. - Increasing difficulties in maintaining roles within the family and society. - Emotional and cognitive deterioration	- Counseling and support groups - Medications and other therapeutic interventions - Adequate nutrition	- Decline in overall quality of life scores - Significant worsening of symptoms	- ECOG score of 3 or 4. - Older age	NA	- Earlier stages have better survival outcomes and maintain higher quality of life scores - First-line palliative chemotherapy has better outcomes.
16	Zdenkowski et al. (2013) (31)	- Small Cell Lung - Head and Neck	- Fatigue - Dyspnea - Pain	- Small Cell Lung Cancer: Substantial benefits in terms	- Reduction in the ability to carry out daily activities	- Counseling and support groups - Medicines and	- It tends to decrease after the start of	- ECOG 3 or 4. - Less than 30 days of contact	NA	- Patients in the early stages of the disease had better survival and

				of quality of life and survival. - Head and Neck Cancer: High mortality rate within 30 days	and maintain autonomy, especially in advanced stages of the disease.	complementary therapies	palliative chemotherapy, with an increase in symptoms and a reduction in functionality.	with the palliative care team		quality of life results.
17	Hong; Rho; Hong (2013) (32)	- Gastric	- Pain - Dyspnea - Gastrointestinal problems.	- May prolong survival, but at a high cost of aggressiveness at the end of life. - Interruption at least one month before death showed greater survival	- Decline in functionality and autonomy, evidenced by increased hospitalizations and invasive interventions	- Referral to palliative care - Do-not-resuscitate (DNR) agreements - Invasive interventions to relieve discomfort.	- Significantly decreases in patients who continued chemotherapy until the end of life	- Chemotherapy until the end of life - Emergency Room visits and hospitalizations	NA	- They varied as patients progressed through the chemotherapy lines, with a steeper decline in advanced stages of the disease.
18	Mannion et al. (2014) (10)	- Non-Small Cell Lung	- Fatigue - Pain - Dyspnea	- Platinum-based regimens showed modest positive impact on patient survival - 10% improvement in 1-year survival and a median gain of 1.5 months	- Improved symptom control and physical and social functionality	- Early palliative care with chemotherapy - Multidisciplinary approaches to symptom management - New therapeutic agents	- Improvement observed in terms of physical and emotional symptoms. - Positive impact	NA	NA	- Slight improvement in survival and a significant improvement in QoL
19	Prigers et al. (2015) (17)	- Non-small cell lung - Breast - Pancreas - Others.	- Physical and psychological suffering	- No improvement in patient survival	- Did not improve physical or social functioning - Patients with good performance status reported	- Early palliative care - Reduction in the use of chemotherapy - Psychosocial support	- Patients with good performance status were worse in the last	NA	- Early palliative care - Reduction in the use of chemotherapy	- No significant differences were observed between patients with different stages of

					poorer quality of life and greater dependence	- Effective symptom management	week of life - It did not improve in patients with moderate or poor performance status.		- Psychosocial support - Effective symptom management	disease progression
20	Mayrbäurl et al. (2016) (11)	- Colorectal	- Fatigue - Pain - Dyspnea - Loss of appetite	- Varied according to the treatment line. - 1st line: median of 19 months - 2nd line: lower median	- Steady decline in physical, emotional and social functionality	- Effective symptom management - Psychological support - Use of electronic technologies to collect quality of life data	- Steadily deteriorated, - Slight improvement after completion of 1st line - Significant decline during and after 2nd and 3rd lines. - Increased symptom burden and poorer quality of life.	NA	NA	- In different lines of treatment there were variations in survival and quality of life, with a better response in the first line.
21	Sheng et al. (2017) (12)	- Lung - Gastrointestinal - Head and neck - Gynecological - Breast.	- Fatigue - Pain - Dyspnea	- Worse outcomes in all cancers except breast cancer, which reduced the risk of death. - Patients who continued chemotherapy until the end of life (EOL)	- Significant reduction in physical, emotional and social functioning - Higher rates of ICU admission and the need for invasive interventions	- Early Palliative Care - Use of Oral Anticancer Agents	- No improvement - Significant worsening in the last days of life. - Increase in symptoms of suffering	- Intensive Care - Admitted to ICU - Receiving cardiopulmonary resuscitation (CPR) - Invasive ventilatory support	NA	- Less frequent response to treatment as the number of chemotherapy lines increased. - More advanced stages and subsequent lines have greater symptom burden and worse quality of life.

				had a significantly shorter median survival (7.1 months)			- Worsening in general functionality. - Significant increase in physical and psychological suffering in the last days of life.			
22	Roncolato et al. (2017) (33)	- Ovary	- Abdominal pain - Symptomatic ascites - Partial/intermittent intestinal obstruction.	- High symptoms: worse overall survival. - Platinum resistant/refractory: median survival of 11.1 months. - Early discontinuation of chemotherapy due to disease progression or adverse effects: median survival of only 2.9 months.	NA	- Psychological support - Effective symptom management - Early and personalized interventions	- Physical function was an independent predictor of early chemotherapy discontinuation and overall survival. - Global quality of life was a significant predictor of survival and early chemotherapy discontinuation.	- Presence of symptoms - Low global health status - Low role functioning - Low physical functioning - Early discontinuation of chemotherapy due to disease progression or adverse effects	NA	- Worse quality of life and shorter survival - Response to treatment was less frequent in advanced stages of the disease.
23	Schulkes et al. (2018) (34)	- Lung - Colorectal - Breast - Upper gastrointestinal.	- Pain - Dyspnea - Fatigue	- There was no significant difference in response to treatment in terms	- Significant reduction - Increase in hospital admissions and emergency room visits - Greater reliance on	- Early palliative care - Reduction in the use of aggressive interventions at the end of life	- Decreased significantly after onset, especially in the last 3	- Chemotherapy in the Last 3 Months - Hospital admissions and emergency room visits	- Inform patients about the possible negative impacts of chemotherapy in the last months of	- They varied as the different lines of chemotherapy progressed. - More advanced stages and subsequent lines of

				of overall survival.	intensive care.		months of life. - Worsened due to increased symptoms and need for emergency care.		life to assist in making informed decisions.	treatment presented a greater burden of symptoms and worse quality of life.
24	Breadner et al. (2018) (35)	- Colorectal	- Fatigue - Pain - Gastrointestinal effects.	- Reduced-dose capecitabine: progression-free survival of 5.6 months and a disease control rate of 70%. - Median overall survival: 14.3 months, varying according to baseline HRQoL scores.	- Improved physical and functional well-being scores	NA	- Improvement in quality of life - Minimal clinically important difference during each cycle. - Reduction in treatment toxicity.	NA	NA	- Higher baseline scores had better survival and longer time to definitive deterioration.
25	Caires-Lima et al. (2018) (36)	- Lung - Gynecological - Breast - Gastrointestinal	- Pain - Dyspnea - Changes in mental status.	- Significantly lower survival (median 34 days)	- Severely affected	- Supportive care	- Significantly decreased - The high rate of toxicity and adverse effects contributed to this reduction	- ECOG-PS greater than 2 - Elevated Serum Creatinine (sCr)		- Disease progression and ECOG status were critical determinants for survival and quality of life.
26	Gough et al. (2019) (37)	- Soft tissue sarcoma	- Fatigue - Pain - Sleep disorders	- Modest response, with radiological response rates	- Decreased - Social and psychological function was affected	- Palliative care - Effective symptom management	- Decreased after two cycles of	NA	- Pain control - Ability to perform daily activities	- Positive radiological response showed a significant improvement

				ranging from 10-40% and a median survival of 12-18 months.		- Pain control - Post-chemotherapy surveillance	chemotherapy - Long-term improvement in quality of life. - Pain reduction			in quality of life.
27	Murakawa; Masato; Kazunori (2019) (38)	- Gastric - Colon	NA	- In Gastric CA, the median survival was 2.7 months, being significantly higher in cases of Colon CA. - Longer survival for ECOG 0-2 and in palliative chemotherapy.	- It may be negatively impacted.	NA	NA	NA	NA	- For patients with ECOG PS 0-2 there was no significant difference in survival and in ECOG PS 3-4 it resulted in a significant gain.
28	Kim et al. (2019) (39)	- Gastric	- Pain - Dyspnea - Fatigue	- Median survival was 14.8 months with a progression-free survival (PFS) of 8.2 months. - Chemotherapy regimens had different survival outcomes.	- Physical, emotional and social functionality was generally maintained, with some improvements observed in specific domains of quality of life.	- Effective symptom management - Psychological support - Chemotherapy (fluoropyrimidine and platinum)	- Maintained or slightly improved - Significant improvements in domains such as global health status/quality of life and various symptoms.	NA	NA	- Positive association between palliative chemotherapy and extended survival.
29	Adamowicz; Baczowska-Waliszewska (2020) (40)	- Colorectal	- Diarrhea - Fatigue - Pain reduction - Pain	- The median survival was 25 months, ranging from 8 to 72 months. - Performance	- Physical functionality has been maintained or slightly improved	- Oncology knowledge - Oncology support	- No significant difference - Reduction in pain - Increase	NA	NA	- Better response to treatment had better quality of life and survival - Better performance status had better quality of life, while

				nce status (PS) 0: longer survival compared to those with PS > 0(49). - Oncological knowledge: longer survival			in fatigue and diarrhea			those with worse performance status had steeper declines.
30	Fennic he et al. (2011) ⁽⁴¹⁾	- Non-Small Cell Lung	NA	- Median survival was 11.5 months, slightly longer in the Cisplatin-Vinorelbine (P-V) group.	- Improvement after the first three cycles.	NA	- Improved after the first three cycles - Improvement in symptomatic, physical, activity, emotional and global health scales. - Cognitive and social scales deteriorated	NA	NA	- Benefits were mainly observed in the first three cycles, with deterioration in quality of life observed in prolonged treatments.
31	Hess, J. (2015) ⁽⁴²⁾	- Prostate - Bladder	- Neurotoxicity - Gastrointestinal - Sexual dysfunction - Fatigue - Depression	- Patients with advanced, incurable prostate cancer experience modest improvement in survival with chemotherapy.	- Decrease due to adverse effects	- Nutritional and Psychological Support - Integrated Palliative Care - Geriatric Assessment	- Worsening due to side effects of treatment.	- Advanced age - Physiological changes - Decreased glomerular filtration rate - Increased bioavailability of drugs - Lower functionality	- Palliative interventions - Ongoing support	- Patients in more advanced stages of the disease often have a less favorable response to chemotherapy, both in terms of survival and quality of life.

								- Comorbidities		
32	Koch et al. (2023) ⁽⁴³⁾	- Non-Small Cell Lung - Small Cell Lung	- Nausea/vomiting - Hair loss - Dizziness	- Patients with NON-small cell lung cancer had a median survival of 8 months, while those with small cell lung cancer had a median survival of 5 months. - Comorbidities: Patients without comorbidities had a median survival of 10 months, compared to 6 months for those with comorbidities	- Worsening of physical and role functioning, especially during hospitalization: - Physical Functioning: Inpatient women had a mean of 60.0 compared to 78.2 in outpatient women (p = 0.001). - Role Functioning: Inpatient women had a mean of 49.2 compared to 65.8 in outpatient women (p = 0.034)	- Psychological Support: Psychological care to deal with the emotional effects of treatment. - Symptom Control: Effective management of symptoms such as nausea and pain to improve overall QoL	- Overall QoL was better in inpatient women (mean of 57.5) compared to inpatient men (mean of 46.1, p = 0.016). However, outpatient men reported worse overall QoL compared to outpatient women (p < 0.001)	- Severe symptoms: Higher symptom burden such as nausea/vomiting and hair loss in women. - Hospitalization: Frequent hospitalizations worsen overall QoL, especially in men	- Outpatient Treatment: Outpatients had better QoL and functionality. - Symptom Support: Interventions to manage symptoms improved QoL and potentially survival.	- Survival: Median survival was 8 months for non-small cell lung cancer and 5 months for small cell lung cancer. - Global QoL: Better in inpatient women (57.5) compared to inpatient men (46.1). Outpatient men reported worse global QoL (p < 0.001)
33	Lau, C P; Leung, W K (2008) ⁽⁴⁴⁾	- Small cell carcinoma of the lung with metastasis to the cecum	- Diplopia - Right flank pain - Severe constipation - Anemia - Occult blood in stool	- The article does not specify the patient's exact survival after palliative therapy, but mentions that he survived multiple cycles of palliative chemotherapy (etoposide/carboplatin)	- The patient was able to maintain functionality and autonomy at an acceptable level during treatment, despite complications and severe symptoms. Abdominal complaints were managed with laxatives	- Laxatives and Analgesics: For relief of abdominal symptoms. - Whole Brain Radiotherapy: For treating pontine metastasis. - Palliative Chemotherapy: With etoposide and carboplatin to reduce tumor size and control	- Quality of life improved with the reduction of abdominal symptoms and the effectiveness of palliative chemotherapy. The absence of acute	- Intestinal Metastases: Intestinal metastases from small cell carcinoma are rare but are associated with high mortality and poor short-term prognosis. - Anemia and	- Effective Chemotherapy Treatment: Significant reduction in tumor size with etoposide/carboplatin. - Adequate Symptom Management: Use of laxatives and	- Survival: The patient was able to undergo multiple cycles of chemotherapy with reduction in tumor size and improvement in symptoms, although the exact survival rate is not specified in the article. - Quality of Life: Improved with effective

				atin) and whole brain radiotherapy, with improvement in symptoms and reduction in tumor size.	and analgesics, allowing an improvement in symptoms.	metastatic disease	abdominal complications contributed to a reasonable quality of life.	Gastrointestinal Symptoms: Complications such as anemia and severe gastrointestinal symptoms worsen quality of life and may negatively impact survival.	analgesics to control abdominal symptoms, improving the patient's quality of life	management of symptoms and positive response to treatment, allowing a relatively functional life without acute abdominal complications.
34	Rodriguez et al. (2021) ⁽⁴⁵⁾	- Squamous non-small cell lung carcinoma with Epstein-Barr virus (EBV) positivity.	- Weight loss - Intermittent cough - Thrombocytopenia	- The patient completed four cycles of chemotherapy with gemcitabine and carboplatin, followed by six months of anti-tuberculosis treatment. Two years later, there was recurrence of the disease in cervical and mediastinal lymph nodes, treated with surgery and palliative radiotherapy. The patient did not present active disease until the last follow-	- The patient was able to maintain a good quality of life, with daily activities adjusted to accommodate the treatment schedule. She did not return to work, but maintained good general condition.	- Anti-TB Treatment: Initiated before chemotherapy to minimize the risk of reactivation of tuberculosis due to chemotherapy-induced immunosuppression. Palliative Surgery and Radiotherapy: Used to treat recurrences of the disease. Platelet Transfusion: Given to manage thrombocytopenia during the last cycles of chemotherapy	- The patient's quality of life was good during and after treatment, with few serious side effects reported and a good response to combined chemotherapy and radiotherapy.	- EBV positivity and active tuberculosis: Complicated clinical presentation and required careful management to avoid reactivation of tuberculosis. - Thrombocytopenia: Need for platelet transfusions during the last cycles of chemotherapy	- Prolonged Response to Treatment: The patient responded well to both chemotherapy and radiotherapy, with disease control for more than five years. - Multidisciplinary Management: Involving oncologists, radiotherapists, pulmonologists and pathologists, contributing to optimized treatment	- Survival: The patient maintained a long-lasting response to treatment with gemcitabine and carboplatin, followed by anti-tuberculosis treatment and palliative radiotherapy, resulting in disease control for more than five years. Quality of Life: Good, with few serious side effects and ability to perform daily activities adjusted to the treatment schedule

				up, more than five years after diagnosis.						
--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--

CA – Cancer; QoL - Quality of Life; 5-FU - 5-Fluorouracil; FFS - Failure-Free Survival; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status); EORTC QLQ-C30 - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; DNR - Do Not Resuscitate; ICU - Intensive Care Unit; CPR - Cardiopulmonary Resuscitation; EOL - End of Life; HRQoL - Health-Related Quality of Life; PFS - Progression-Free Survival; PS - Performance Status; sCr - Serum Creatinine; EBV - Epstein-Barr Virus; TB – Tuberculosis.

DISCUSSION

The scoping review on the effects of palliative chemotherapy in patients with advanced cancer revealed several important aspects related to survival, quality of life, and symptom control.

The studies showed that palliative chemotherapy can prolong survival in gastric cancer, where there was a significant improvement in survival compared to best supportive care ⁽²¹⁾. However, this survival extension was not consistently observed across all cancer types, such as in colorectal and pancreatic-biliary cancers ⁽²¹⁾. Moreover, the response to treatment can vary significantly depending on the type of cancer and the stage of the disease ^(2, 24).

In contrast, patients with ECOG 3-4 had a significantly lower median survival, around 7.1 months, highlighting the importance of performance status in predicting outcomes ^(15, 36). Age and comorbidities are critical factors affecting these patients' survival. Studies have shown that elderly patients or those with multiple comorbidities tend to have shorter survival, emphasizing the need for prior evaluation to a personalized therapy ^(36, 42, 45). The type of cancer also influences survival, with significant variations observed among different cancer types treated with palliative chemotherapy. For instance, patients with lung, colorectal, and gastric cancers demonstrated distinct median survival rates, reflecting variable responses to treatment ^(41, 44, 45).

Quality of life is a crucial aspect in evaluating palliative chemotherapy. Several studies indicate that chemotherapy can improve quality of life by controlling symptoms and enhancing

patients' emotional and physical functionality. For example, ovarian cancer patients reported significant improvements in emotional function and global health after chemotherapy cycles ^(2, 26). However, quality of life tends to deteriorate as treatment progresses, as seen in pancreatic cancer patients undergoing third-line or higher chemotherapy, who experienced significant declines in physical, emotional, and social functionality ⁽²²⁾.

The main symptoms reported during palliative chemotherapy include pain, fatigue, dyspnea, and gastrointestinal symptoms. Effective symptom control is essential for maintaining patients' quality of life. Studies demonstrate that supportive interventions, such as opioid use for pain control and relaxation techniques, are crucial for improving patients' functionality and autonomy ^(4,6). The presence of severe symptoms and the lack of information about palliative care were also associated with shorter intervals between chemotherapy and death, negatively impacting quality of life ⁽²⁹⁾. Additionally, many advanced cancer patients believe they are receiving curative therapy and overestimate the benefits of chemotherapy, underscoring the importance of sensitive education regarding the risks and benefits of palliative chemotherapy.

Patients' preferences regarding palliative chemotherapy highlight the importance of balancing quality of life and survival. Many patients opt for treatments that provide symptom relief and maintain quality of life, even if this does not result in significant survival extension ^(3, 17). Roncolato et al. ⁽³³⁾ found that patients with low global quality of life before starting chemotherapy tend to discontinue treatment early, and that quality of life is a significant predictor of survival and early chemotherapy discontinuation.

Studies have also shown that treatment response and quality of life vary according to the stage of disease progression. Sheng et al. ⁽¹²⁾ reported that patients who continued chemotherapy until the end of life had a significantly lower median survival (7.1 months) compared to those who stopped chemotherapy before the last month of life (14.2 months). These patients were also more likely to be admitted to the ICU and receive invasive interventions, resulting in higher hospital death rates and significant deterioration in quality of life ⁽¹⁷⁾.

In summary, palliative chemotherapy can offer benefits in terms of symptom control and quality of life for patients with advanced cancer, although the survival gains vary depending on the type and stage of the disease. Effective symptom management and multidisciplinary

support are crucial to maximizing the benefits of palliative chemotherapy and addressing patients' preferences. Early integration of palliative care, combined with a patient-centered holistic approach, can optimize outcomes and significantly improve patients' quality of life during palliative treatment.

Therefore, the decision to use palliative chemotherapy must be carefully evaluated, considering the patient's clinical condition, cancer type and stage, treatment response and tolerance, as well as the patient's individual preferences and perceived quality of life. A multidisciplinary approach, involving oncologists, palliative care specialists, psychologists, and other healthcare professionals, is essential to providing holistic and compassionate care to patients in advanced disease stages and at the end of life.

CONCLUSION

This review mapped scientific publications on the consequences of palliative chemotherapy in patients with advanced and terminal-stage cancer, providing a comprehensive understanding of its effects in various oncological conditions.

While some studies indicate that palliative chemotherapy may offer survival extension and quality of life improvements in certain cancer types, such as lung, gastric, and colorectal cancers, most found no clear benefits in survival or quality of life when compared to other forms of care, such as palliative care or best supportive care.

Despite advances in understanding the benefits and limitations of palliative chemotherapy, significant gaps remain in the literature. Firstly, there is considerable variation in reported outcomes across different cancer types and disease stages, making it difficult to generalize results. Additionally, quality of life is often inconsistently measured, with some research focusing more on survival and less on patient well-being.

We identified an urgent need for research specific to certain common solid tumors and hematological cancers, particularly in terminal-stage or low-performance patients. The absence of studies targeting these cancer types limits the understanding of the impact of palliative chemotherapy.

Another limitation is the lack of information on the long-term impacts of palliative chemotherapy. Longitudinal research is needed to explore more comprehensively the effects of palliative chemotherapy, considering not only clinical aspects but also psychosocial impacts and the overall patient experience.

Moreover, there is an underrepresentation of data on patient preferences and their impact on treatment decisions. Many patients opt for treatments that provide symptom relief, even with modest survival gains, but these preferences are not always taken into account in clinical decisions. Proper patient education about the risks and benefits of palliative chemotherapy is essential to align expectations and improve shared decision-making.

REFERENCES

1. Gonsalves WI, Abuzetun J, Silberstein PT. Palliative chemotherapy: An outdated term for life-prolonging systemic therapies for incurable malignancies. *J Palliat Med*. 2010;13(6):641. <https://doi:10.1089/jpm.2009.0403>
2. Patnaik A, Doyle C, Oza AM. Palliative therapy in advanced ovarian cancer: balancing patient expectations, quality of life and cost. *Anticancer Drugs*. 1998 Nov;10(9):869-878. <https://doi:10.1097/00001813-199811000-00006>
3. Archer VR, Billingham LJ, Cullen MH. Palliative chemotherapy: no longer a contradiction in terms. *Oncologist*. 1999;6(4):470-477. <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1634/theoncologist.4-6-470>
4. Kaasa S, Loge JH. Quality-of-life assessment in palliative care. *Lancet Oncol*. 2002;3(3):175-182. [https://doi:10.1016/s1470-2045\(02\)00682-4](https://doi:10.1016/s1470-2045(02)00682-4)
5. de Kort SJ, Willemse PHB, Habraken JM, de Haes HCJ, Willems DL, Richel DJ. Quality of life versus prolongation of life in patients treated with chemotherapy in advanced colorectal cancer: a review of randomized controlled clinical trials. *Eur J Cancer*. 2006;42(7):835-845. <https://doi:10.1016/j.ejca.2005.10.026>
6. Freedman OC, Zimmermann C. The role of palliative care in the lung cancer patient: can we improve quality while limiting futile care? *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(4):321-326. <https://doi:10.1097/MCP.0b013e32832b8a5d>
7. Jung D, Hwang S, You HJ, Lee J. The realities and associated factors of palliative chemotherapy near the end of life in the patients enrolled in palliative care unit. *Korean J Fam Med*. 2012;33(1):44-50. <https://doi:10.4082/kjfm.2012.33.1.44>
8. Hong JH, Rho SY, Hong YS. Trends in the aggressiveness of end-of-life care for advanced stomach cancer patients. *Cancer Res Treat*. 2013;45(4):270-275

9. Hong JH, Rho SY, Hong YS. Trends in the aggressiveness of end-of-life care for advanced stomach cancer patients. *Cancer Res Treat.* 2013;45(4):270-275. <https://doi:10.4143/crt.2013.45.4.270>
10. Mannion E, Gilmartin JJ, Donnellan P, Keane M, Waldron D. Effect of chemotherapy on quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer.* 2014;22(5):1417-1428. <https://doi:10.1007/s00520-014-2148-9>
11. Mayrbäurl B, Giesinger J, Burgstaller S, et al. Quality of life across chemotherapy lines in patients with advanced colorectal cancer: a prospective single-center observational study. *Support Care Cancer.* 2016;24(2):667-674. <https://doi:10.1007/s00520-015-2828-0>
12. Sheng J, Zhang YX, He XB, et al. Chemotherapy near the end of life for Chinese patients with solid malignancies. *Oncologist.* 2017;22(1):53-60. <https://doi:10.1634/theoncologist.2016-0013>
13. Massa I, et al. Chemotherapy and palliative care near end-of life: examining the appropriateness at a cancer institute for colorectal cancer patients. *BMC Palliat Care.* 2018;(17):86
14. Chan WL, et al. Chemotherapy at end-of-life: an integration of oncology and palliative team. *Support Care Cancer.* 2016;24(3):1421-1427
15. Wu CC, Hsu TW, Chang CM, Lee CH, Huang CY, Lee CC. Palliative chemotherapy affects aggressiveness of end-of-life care. *Oncologist.* 2016;21(6):771-777. <https://doi:10.1634/theoncologist.2015-0445>
16. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1715-1724
17. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):778-784. <https://doi:10.1001/jamaoncol.2015.2378>
18. Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil H. Chapter 11: Scoping Reviews [Internet]. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. Adelaide: JBI; 2020 [cited 2022 Nov 12]. Available from: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-12>.
19. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>.
20. Pollock D, Peters MDJ, Khalil H, McInerney P, Alexander L, Tricco AC, et al. Recommendations for the extraction, analysis, and presentation of results in scoping reviews. *JBIM Evid Synth.* 2023;21(3):520-32. <https://doi.org/10.11124/JBIES-22-00123.45>. Fenniche S, El Fekih L, Ben Abdelghaffar H, Hassene H, Akrouit I, Belhabib D, Chabbou A, Zouari B, Megdiche ML. Chimiothérapie palliative des cancers bronchiques non à petites cellules

(CBNPC) métastatiques en Tunisie: Etude prospective du coût et impact sur la qualité de vie. *La Tunisie Médicale*. 2011;89(06):539-543.

21. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, Haglund U, Nyren O, Pahlman L, Sjoden PO. Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Ann Oncol*. 1995;6(3):267-274. <https://doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a059157>.
22. Zabernigg A, Giesinger JM, Pall G, et al. Quality of life across chemotherapy lines in patients with cancers of the pancreas and biliary tract. *BMC Cancer*. 2012;12:390. <https://doi:10.1186/1471-2407-12-390>
23. Payne SA. A study of quality of life in cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Soc Sci Med*. 1992;35(12):1505-1509. [https://doi:10.1016/0277-9536\(92\)90053-s](https://doi:10.1016/0277-9536(92)90053-s)
24. Popescu RA, Norman A, Ross PJ, Parikh B, Cunningham D. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2412-2418. <https://doi:10.1200/JCO.1999.17.8.2412>
25. Best L, Simmonds P, Baughan C, Buchanan R, Davis C, Fentiman I, George S, Gosney M, Northover J, Williams C. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001545. <https://doi:10.1002/14651858.CD001545>
26. Doyle C, Crump M, Pintilie M, Oza AM. Does palliative chemotherapy palliate? Evaluation of expectations, outcomes, and costs in women receiving chemotherapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1266-1274. <https://doi:10.1200/JCO.2001.19.5.1266>
27. Medley L, Cullen M. Best supportive care versus palliative chemotherapy in nonsmall-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2002;14(4):384-388. <https://doi:10.1097/00001622-200207000-00002>
28. Schonwetter RS, Roscoe LA, Nwosu M, Zilka B, Kim S. Quality of life and symptom control in hospice patients with cancer receiving chemotherapy. *J Palliat Med*. 2006;9(3):638-645. <https://doi:10.1089/jpm.2006.9.638>
29. Hashimoto K, Yonemori KAN, Katsumata N, et al. Factors that affect the duration of the interval between the completion of palliative chemotherapy and death. *Oncologist*. 2009;14(7):752-759. <https://doi:10.1634/theoncologist.2008-0257>
30. Jung D, Hwang S, You HJ, Lee J. The realities and associated factors of palliative chemotherapy near the end of life in the patients enrolled in palliative care unit. *Korean J Fam Med*. 2012;33(1):44-50. <https://doi:10.4082/kjfm.2012.33.1.44>.
31. Zdenkowski N, Cavenagh J, Ku YC, Bisquera A, Bonaventura A. Administration of chemotherapy with palliative intent in the last 30 days of life: The balance between palliation and chemotherapy. *Intern Med J*. 2013;43(11):1191-1198. <https://doi:10.1111/imj.12245>

32. Hong JH, Rho SY, Hong YS. Trends in the aggressiveness of end-of-life care for advanced stomach cancer patients. *Cancer Res Treat.* 2013;45(4):270-275. <https://doi:10.4143/crt.2013.45.4.270>
33. Roncolato FT, Joly F, O'Connell R, et al. Reducing uncertainty: predictors of stopping chemotherapy early and shortened survival time in platinum resistant/refractory ovarian cancer-the GCIG Symptom Benefit Study. *Oncologist.* 2017;22(9):1117-1124. <https://doi:10.1634/theoncologist.2017-0047>
34. Schulkes KJG, van Walree IC, van Elden LJR, et al. Chemotherapy and healthcare utilisation near the end of life in patients with cancer. *Eur J Cancer Care.* 2018;27(2):e12796. <https://doi:10.1111/ecc.12796>
35. Breadner D, Vincent MD, Jonker D, et al. Health related quality of life in older or frail patients with advanced colorectal cancer treated with dose reduced capecitabine. *J Geriatr Oncol.* 2018;9(6):659-664. <https://doi:10.1016/j.jgo.2018.04.002>
36. Caires-Lima R, Cayres K, Protásio B, et al. Palliative chemotherapy outcomes in patients with ECOG-PS higher than 1. *ecancermedicalscience.* 2018;12:831. <https://doi:10.3332/ecancer.2018.831>
37. Gough N, Koffman J, Ross JR, Riley J, Judson I. Does palliative chemotherapy really palliate and are we measuring it correctly? A mixed methods longitudinal study of health related quality of life in advanced soft tissue sarcoma. *PLoS One.* 2019;14(9):e0210731. <https://doi:10.1371/journal.pone.0210731>
38. Murakawa Y, Sakayori M, Otsuka K. Impact of palliative chemotherapy and best supportive care on overall survival and length of hospitalization in patients with incurable Cancer: a retrospective study. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2019;6(1):64-69. https://doi:10.4103/apjon.apjon_62_18
39. Kim JW, Kim JG, Kang BW, Chung IJ, Hong YS, Kim TY, Song HS, Lee KH, Zang DY, Ko YH, Song EK, Baek JH, Koo D, Oh SY, Cho H, Lee KW. Treatment Patterns and Changes in Quality of Life during First-Line Palliative Chemotherapy in Korean Patients with Advanced Gastric Cancer. *Cancer Res Treat.* 2019;51(1):223-239. <https://doi:10.4143/crt.2018.073>
40. Adamowicz K, Baczkowska-Waliszewska Z. Quality of life during chemotherapy, hormonotherapy or antiHER2 therapy of patients with advanced, metastatic breast cancer in clinical practice. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):1-18. <https://doi:10.1186/s12955-020-01389-x>
41. Fenniche S, El Fekih L, Ben Abdelghaffar H, Hassene H, Akrouit I, Belhabib D, Chabbou A, Zouari B, Megdiche ML. Chimiothérapie palliative des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) métastatiques en Tunisie: Etude prospective du coût et impact sur la qualité de vie. *La Tunisie Médicale.* 2011;89(06):539-543.
42. Hess J. Systemische Tumorthherapie bei älteren Patienten. *Urologe.* 2015;54(12):1758-1764. doi: 10.1007/s00120-015-4009-7.

43. Koch M, Rothhammer T, Rasch F, Müller K, Braess J, Koller M, Schulz C. Gender Differences in Symptom Burden, Functional Performance and Global Quality of Life of Lung Cancer Patients Receiving Inpatient versus Outpatient Treatment. *Cancer Manag Res.* 2023;15:175-183. doi: 10.2147/CMAR.S397198.
44. Lau CP, Leung WK. Caecal metastasis from a primary small-cell lung carcinoma. *Hong Kong Med J.* 2008;14(2):152-3.
45. Rodriguez CN, Iqbal MS, Robinson M, Burns G, Greystoke A. A Rare Case of Non-small Cell Lung Carcinoma Squamous Phenotype with Epstein-Barr Virus Positivity with Prolonged Response to both Chemotherapy and Radiotherapy. *Chin J Lung Cancer.* 2021;24(7):526-528. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.101.15.

5.2 Impactos da quimioterapia paliativa em mulheres com câncer de colo de útero avançado e recorrente/metastático

Pabline Medeiros Verzaro¹

João Batista Santos Garcia²

Resumo

Objetivo: Avaliar a sobrevida e os fatores prognósticos associados à mortalidade em mulheres com câncer de colo do útero avançado e recorrente/metastático submetidas à quimioterapia paliativa. **Método:** Estudo de coorte retrospectivo realizado em um Centro de Alta Complexidade Oncológica entre janeiro de 2020 e dezembro de 2022, incluindo 151 mulheres com diagnóstico confirmado de câncer de colo do útero. A média de idade foi de 53,10 anos no grupo com doença avançada e 49,05 anos no grupo com doença recorrente/metastática. As pacientes foram divididas em dois grupos: 112 mulheres com doença avançada, que receberam tratamento primário com cisplatina ou carboplatina semanalmente; e 39 mulheres com doença recorrente/metastática, tratadas com quimioterapia paliativa de 1ª e 2ª linha (cisplatina ou carboplatina combinadas a paclitaxel e gencitabina a cada 21 dias). O tempo de vida foi mensurado a partir da última dose de quimioterapia até o óbito ou até 12 meses de sobrevivência, sendo censuradas as pacientes que sobreviveram além desse período ou perderam o seguimento. A análise de sobrevida global foi realizada utilizando Kaplan-Meier, enquanto os fatores associados à mortalidade foram identificados por meio da regressão de Cox. Foram analisados desfechos primários relacionados ao tempo de sobrevida em 12 meses, bem como desfechos secundários, incluindo fatores prognósticos como ECOG, IMC, Índice de Comorbidade de Charlson, presença de metástases, procedimentos invasivos, sintomas na última internação, alterações laboratoriais, tempo para início do tratamento e local do óbito. **Resultados:** O grupo com doença avançada submetido ao tratamento primário apresentou uma sobrevida média significativamente maior (454 dias) em comparação ao grupo com doença recorrente/metastática, com uma média de 300 dias ($p < 0,001$). No entanto, o grupo com doença avançada apresentou mais fatores de risco para mortalidade, incluindo raça preta e alterações laboratoriais. Além disso, sintomas relacionados a cirurgias abdominais na última internação, disfunções orgânicas e necessidade de intervenções invasivas, como admissões em UTI e

procedimentos cirúrgicos, foram mais frequentes nesse grupo. **Conclusão:** Os resultados indicam que o tratamento primário está associado a uma maior sobrevida de mulheres com câncer de colo do útero avançado que é significativamente influenciada pelo tipo de pela raça e pela presença de disfunções orgânicas. Dessa forma, uma abordagem terapêutica individualizada que equilibre os benefícios da quimioterapia com os riscos associados, aliada à integração precoce de cuidados paliativos, é recomendada para otimizar a sobrevida e a qualidade de vida dessas pacientes.

Descritores: Neoplasias do Colo do Útero; Sobrevida; Antineoplásicos; Cuidados Paliativos na Terminalidade da Vida; Qualidade de Vida. Metástase Neoplásica.

Descriptors: Uterine Cervical Neoplasms; Survival; Antineoplastic Agents; Hospice Care, Quality Of Life. Neoplasm Metastasis.

Descriptores: Neoplasias del Cuello Uterino; Sobrevida; Antineoplásicos; Cuidados Paliativos al Final de la Vida; Calidad de Vida. Metástasis de la Neoplasia.

Introdução

O câncer de colo de útero permanece como uma das neoplasias malignas mais prevalentes entre as mulheres em todo o mundo, particularmente em países em desenvolvimento, onde o acesso ao rastreamento e ao tratamento precoce ainda enfrenta desafios significativos. Embora a vacinação contra o papilomavírus humano (HPV) e o rastreamento citológico tenham contribuído para a redução da incidência e mortalidade do câncer cervical, uma parcela significativa das pacientes continua sendo diagnosticada em estágios avançados ou experimenta recorrência da doença após o tratamento inicial ^(1,2).

A quimioterapia paliativa continua sendo um tratamento essencial na prática oncológica contemporânea, especialmente para neoplasias incuráveis, como o câncer de colo de útero avançado ou recorrente/metastático. Este tratamento visa primordialmente o alívio dos sintomas, o controle da progressão da doença e, em certos casos, a possível extensão da sobrevida em pacientes com prognóstico reservado ^(3,4). No entanto, a decisão de utilizar quimioterapia paliativa é complexa e envolve a ponderação cuidadosa entre os benefícios potenciais e os riscos, dado que esse tratamento pode estar associado a uma série de efeitos adversos significativos, que variam de acordo com as características individuais de cada paciente ^(3,4).

Em pacientes com câncer de colo de útero avançado ou recorrente/metastático, a quimioterapia paliativa desempenha um papel muito importante, uma vez que as opções terapêuticas são frequentemente limitadas. O manejo adequado deste tratamento visa não apenas prolongar a sobrevida, mas também melhorar a qualidade de vida das pacientes, proporcionando controle sintomático eficaz e minimizando os efeitos colaterais do tratamento ^(5,6).

Para o manejo do câncer de colo de útero avançado, as diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) recomendam a combinação de quimioterapia e radioterapia como tratamento primário, especialmente em estádios IIB a IVA, com cisplatina semanal durante a radioterapia e braquiterapia subsequente. Nos casos com envolvimento de linfonodos para-aórticos, a radioterapia pode ser ampliada e o estadiamento cirúrgico considerado em situações específicas ⁽²³⁾.

No tratamento do câncer de colo de útero recorrente/metastático, que apresenta maiores desafios, a SBOC recomenda a quimioterapia paliativa com ou sem imunoterapia como abordagem principal, especialmente em estágios IVB. Pacientes sem radioterapia prévia podem ser tratadas com quimiorradioterapia, enquanto aquelas já submetidas à radioterapia podem ser candidatas a cirurgia após a exclusão de doença sistêmica ⁽²³⁾.

As evidências sobre a eficácia da quimioterapia paliativa em melhorar a sobrevida e a qualidade de vida das pacientes com câncer de colo de útero avançado ou recorrente são diversas e muitas vezes inconclusivas, refletindo uma lacuna na literatura que carece de pesquisas robustas para avaliar seu real impacto ^(5,7).

Estudos com outros tipos de câncer avançado indicam que a quimioterapia paliativa nem sempre resulta em respostas positivas para todos os pacientes. Em muitos casos, o tratamento pode não proporcionar benefícios claros em termos de sobrevida ou qualidade de vida, o que levanta questões éticas significativas sobre a aplicação de tratamentos agressivos em pacientes que podem obter benefícios limitados ou inexistentes ^(12-17,21).

As diretrizes da ASCO (American Society of Clinical Oncology)⁽¹⁸⁾, focam na identificação de pacientes com câncer metastático em estágio avançado mais propensos a se beneficiar da quimioterapia paliativa, sugerindo que essas diretrizes possam identificar também os pacientes que podem ser mais prejudicados por ela. No entanto, ainda persistem dúvidas sobre o uso adequado da quimioterapia no final da vida ^(18,19).

A escolha do regime quimioterápico, a seleção criteriosa das pacientes candidatas ao tratamento, e o monitoramento constante dos efeitos adversos são fundamentais para otimizar os resultados da quimioterapia paliativa ⁽²⁵⁾. Avaliar cuidadosamente os benefícios esperados em relação aos riscos potenciais deve ser crucial na tomada de decisão clínica, sempre respeitando os desejos e a qualidade de vida das pacientes ⁽¹⁹⁾.

Embora a quimioterapia paliativa desempenhe um papel crucial no manejo de neoplasias avançadas, há uma carência de estudos que investiguem especificamente seu impacto em mulheres com câncer de colo do útero em estágios avançados ou recorrentes/metastáticos. Esta pesquisa busca preencher essa lacuna, fornecendo uma análise detalhada dos efeitos da quimioterapia paliativa nessa população, com o objetivo de otimizar as estratégias terapêuticas e melhorar a qualidade de vida das pacientes.

Nesse contexto, é muito importante que mais pesquisas sejam conduzidas para identificar os subgrupos de pacientes que possam se beneficiar mais da quimioterapia paliativa, bem como para desenvolver estratégias que minimizem os efeitos colaterais deste tratamento⁽⁸⁾.

O presente estudo tem como objetivo avaliar os desfechos de mulheres com câncer de colo de útero avançado e recorrente/metastático submetidas à quimioterapia paliativa, incluindo a sobrevida global, os fatores associados a sobrevida e a frequência de procedimentos invasivos realizados.

Método

Trata-se de um estudo observacional, de coorte retrospectivo que avaliou os impactos da quimioterapia paliativa em mulheres diagnosticadas com câncer de colo do útero avançado, tratadas em um Centro de Alta Complexidade Oncológica (CACON) em São Luís, Maranhão, entre janeiro de 2020 e dezembro de 2022.

Foram incluídas no estudo mulheres maiores de 18 anos com diagnóstico histológico confirmado de câncer de colo do útero em estágio avançado (T3 e T4), apresentando metástases locais ou à distância, conforme o sistema de estadiamento TNM, que receberam quimioterapia paliativa. 112 mulheres com doença avançada, que receberam tratamento primário com cisplatina ou carboplatina semanalmente; e 39 mulheres com doença recorrente/metastática, que receberam quimioterapia paliativa de 1ª e 2ª linha (cisplatina ou carboplatina combinadas a paclitaxel e gencitabina a cada 21 dias), conforme a recomendação da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.

Os critérios de não inclusão foram mulheres cujo estadiamento TNM não estava definido ou cujas informações sobre o estágio da doença eram desconhecidas ou ausentes nos prontuários, bem como aquelas que receberam apenas cirurgia ou radioterapia, sem quimioterapia.

Os dados foram coletados a partir dos prontuários eletrônicos e físicos, utilizando o Sistema de Informação em Saúde do Registro Hospitalar de Câncer (SIS-RHC) da instituição. As informações obtidas incluíram variáveis sociodemográficas (idade, raça, escolaridade, estado civil), variáveis clínicas (estadiamento, tipo histológico do tumor, status funcional ECOG), e detalhes do tratamento (tipo de quimioterapia, linha de tratamento, tempo até o início

do tratamento, regime de quimioterapia, eventos adversos, e intervenções invasivas realizadas). Foram também considerados fatores prognósticos como o Índice de Comorbidade de Charlson, que foi utilizado para prever mortalidade baseada nas comorbidades apresentadas pelas pacientes.

Os principais sintomas que motivaram a hospitalização, conforme relatado na Autorização de Internação Hospitalar (AIH) das participantes, abrangeram uma variedade de manifestações clínicas associadas ao avanço do câncer de colo de útero, incluindo dor, dispneia, sintomas gastrointestinais, infecções acompanhadas de febre, anemia sintomática, complicações renais e sintomas decorrentes de intervenções cirúrgicas.

Exame laboratoriais realizados na admissão ou durante a internação foram reavaliados para identificar as alterações, incluindo hemograma completo, avaliações da função renal e hepática, dosagens de eletrólitos séricos e marcadores inflamatórios. As variáveis laboratoriais clínicas foram classificadas em diferentes categorias: alterações hematológicas, como anemia, plaquetopenia, leucocitose, leucopenia, trombocitose e neutropenia; alterações eletrolíticas, como hipercalcemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipernatremia; alterações metabólicas, como acidose metabólica e hiperbilirrubinemia; alterações infecciosas ou inflamatórias, incluindo infecções do trato urinário, processos inflamatórios e casos de COVID-19; e disfunções orgânicas, como insuficiência renal e hepática.

Além disso, dados sobre procedimentos adicionais realizados durante a hospitalização, como transfusões sanguíneas, radioterapia paliativa, e intervenções cirúrgicas, também foram coletados para avaliar a carga de cuidados durante a fase avançada da doença.

O desfecho primário do estudo foi o tempo de sobrevida calculado a partir da data da última dose de quimioterapia até o óbito ou até 12 meses de sobrevivência. Pacientes que sobreviveram além desse período ou que perderam seguimento foram consideradas censuradas. Os desfechos secundários incluíram a sobrevida média e os fatores prognósticos associados à sobrevida, como a funcionalidade avaliada pelo ECOG, Índice de Massa Corporal, Índice de Comorbidade de Charlson, número de metástases, procedimentos adicionais utilizados, principais sintomas na internação, alterações laboratoriais, tempo para início do tratamento e local do óbito. As variáveis laboratoriais e clínicas foram categorizadas com base na sua relevância clínica e nos padrões observados na literatura existente.

Para as análises estatísticas, foi utilizado o software SPSS, versão 21 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). As características demográficas e clínicas das pacientes foram descritas por meio de estatísticas descritivas. Variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas, enquanto variáveis contínuas foram expressas por medianas e intervalos interquartis.

O teste do qui-quadrado (χ^2) foi aplicado para comparar variáveis categóricas entre os grupos, com significância estatística definida como $p \leq 0,05$. A análise de sobrevida foi baseada na data da última quimioterapia, considerando a importância clínica desse momento no foco em controle de sintomas e qualidade de vida.

As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, e o teste de log-rank comparou as curvas entre os grupos. Para identificar os fatores associados à sobrevida em 1 ano, foram realizadas análises univariadas e multivariadas utilizando a regressão de Cox. Os fatores com significância estatística ($p \leq 0,10$) na análise univariada, sem correlação entre si, foram incluídos no modelo multivariado. A análise de resíduos foi realizada para verificar a proporcionalidade dos riscos e a adequação do modelo.

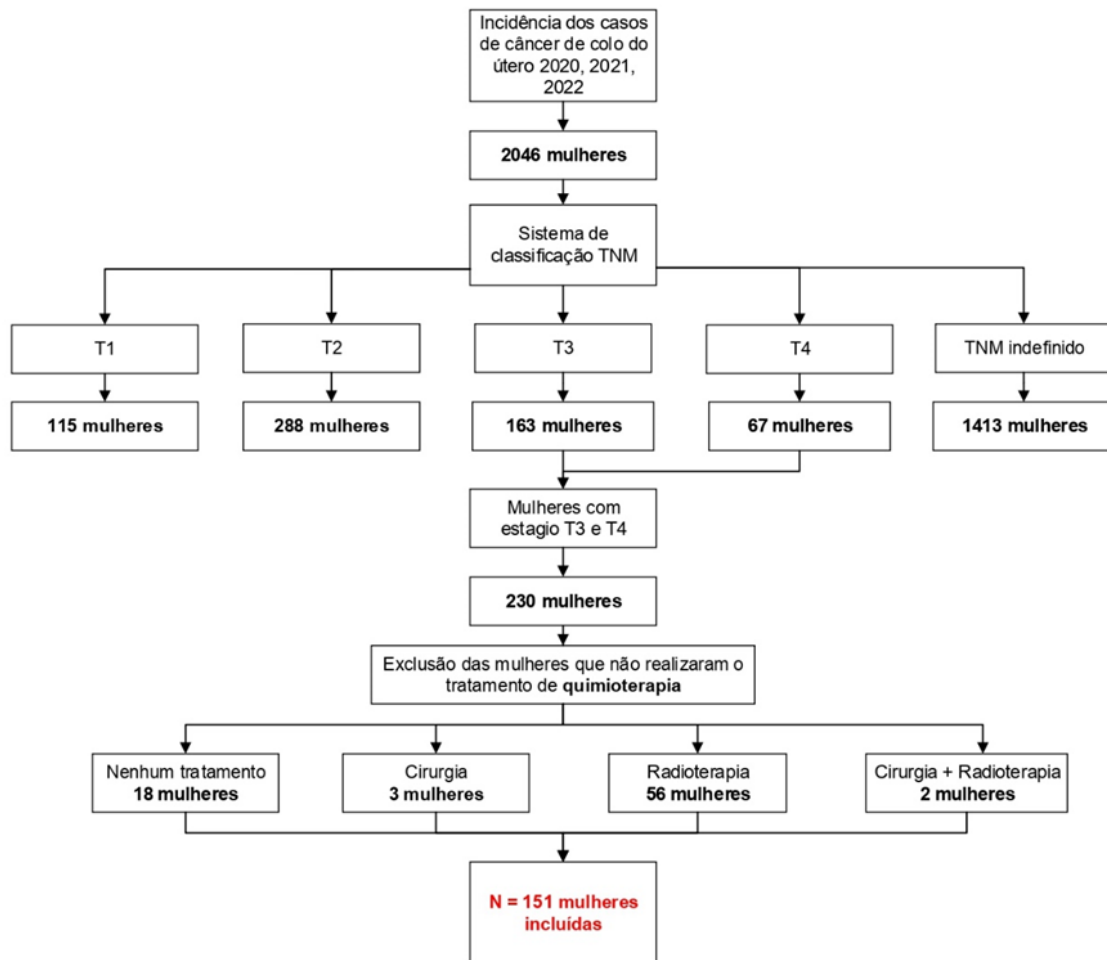
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Maranhão, conforme parecer nº 6.417.093, e seguiu as diretrizes éticas estabelecidas pela Declaração de Helsinque e pelo Conselho Nacional de Saúde (Resolução nº 466/12). A dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi solicitada.

Resultados

Características das participantes

Um total de 230 mulheres foram diagnosticadas com câncer de colo do útero avançado em 2020 a 2022, dessas 151 mulheres preencheram corretamente os critérios de elegibilidade e foram incluídas na análise. O diagrama CONSORT é apresentado na figura 1.

Figura 1: Diagrama CONSORT, São Luís, 2024.



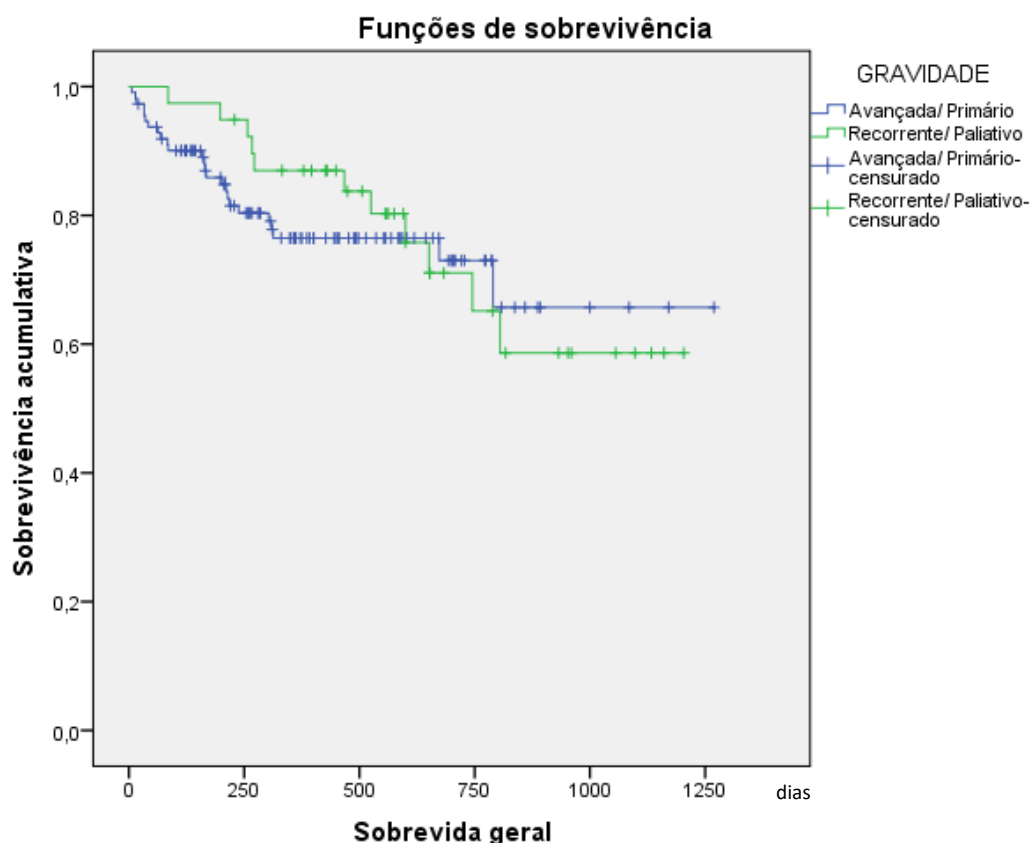
Os resultados apresentados na tabela 1 indicam que a maioria das pacientes incluídas no estudo eram pardas (85,3%) e tinham entre 41 e 60 anos (53,0%), com uma média de idade de 52,05 anos. A maior parte das pacientes tinha escolaridade até o ensino fundamental incompleto (50,7%) e eram solteiras (55,4%). O histórico familiar de câncer foi reportado por 57 pacientes (38,2%). Em relação ao consumo de álcool, 33,8% das pacientes nunca consumiram, enquanto 36,4% nunca fumaram. O tipo histopatológico predominante foi o Carcinoma escamocelular, SOE (80,8%). Quanto ao tempo para início do tratamento, 63,3% das pacientes começaram após o prazo de 60 dias estabelecido pela Lei nº 12.732/2012. Essa lei determina que o primeiro tratamento para o câncer deve ser iniciado no Sistema Único de Saúde (SUS) no prazo de até 60 dias a partir da data de diagnóstico da doença.

Desfechos

O tempo médio de acompanhamento foi de 300 dias, variando de 0 a 1216 dias. Pacientes submetidos ao tratamento primário apresentaram uma sobrevida média de 454 dias (média de 454,48) e uma mediana de 426 dias, enquanto aqueles que receberam tratamento paliativo tiveram uma sobrevida média de 300 dias (média de 299,95) e uma mediana de 228 dias. Esses resultados indicam uma associação estatisticamente significativa entre o tratamento primário e um maior tempo de sobrevida em comparação ao tratamento paliativo ($p < 0,001$).

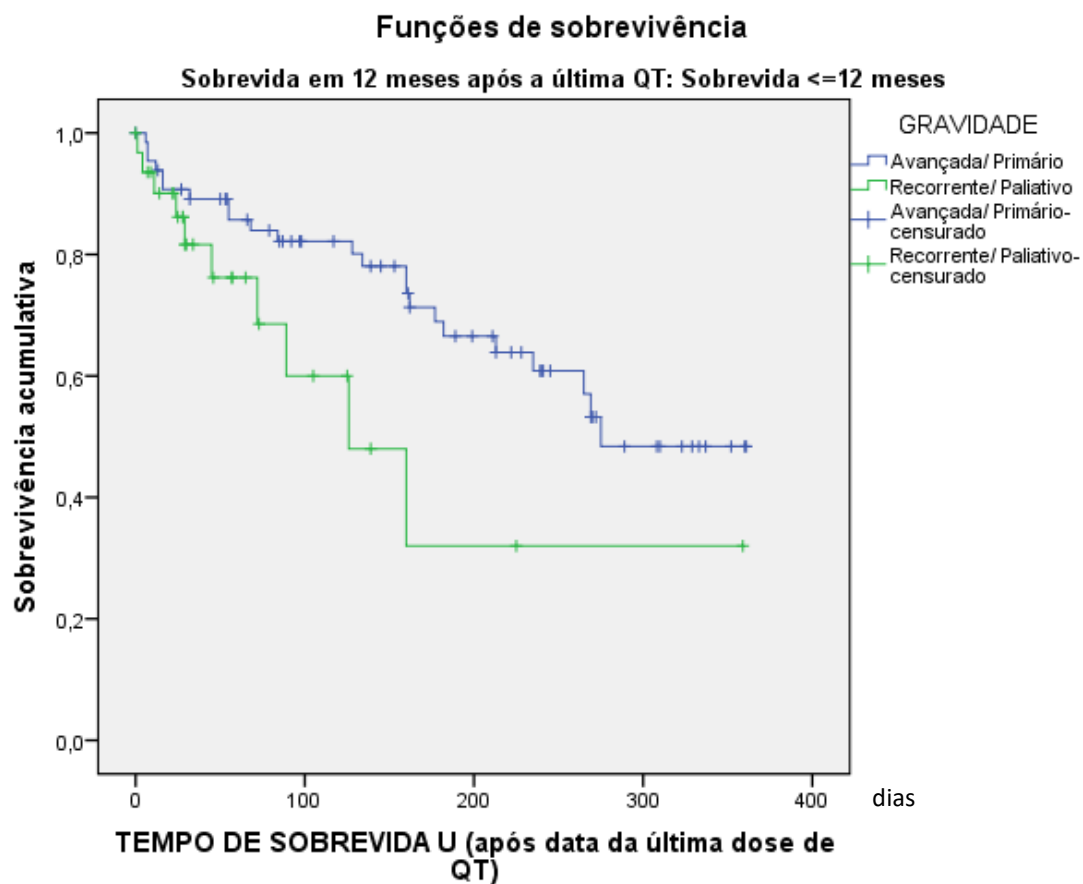
A análise de resíduos indica que os riscos de mortalidade entre os grupos são proporcionais até aproximadamente 600 dias, conforme ilustrado na Figura 1. Após esse período, observa-se um possível desvio na proporcionalidade dos riscos, sugerindo que o modelo de Cox pode ser menos adequado para análises a longo prazo.

Figura 1: Curvas de Sobrevida Geral para Pacientes com Doença Avançada e Doença Recorrente/Metastática em Tratamento Primário e Paliativo, São Luís, Brasil, 2024.



A figura 2 apresenta as curvas de sobrevida em um período de 12 meses após a última sessão de quimioterapia para pacientes com doença avançada submetidas ao tratamento primário e para pacientes com doença recorrente/metastática que receberam tratamento paliativo. Observa-se uma diferença significativa entre os grupos: pacientes com doença avançada em tratamento primário apresentam uma sobrevida maior ao longo dos 12 meses em comparação com aqueles submetidos ao tratamento paliativo. Essa diferença corresponde a aproximadamente 154,48 dias, ou cerca de 5,15 meses, reforçando que o tratamento primário está associado a uma sobrevida maior ao longo dos 12 meses em comparação ao tratamento paliativo.

Figura 2: Curvas de Sobrevida em 12 Meses para Pacientes com Doença Avançada em Tratamento Primário e Doença Recorrente/Metastática em Tratamento Paliativo, São Luís, Brasil, 2024.



A comparação dos desfechos clínicos por grupos de tratamento revelou que fatores como idade, estado conjugal, presença de comorbidades, tipo de agente quimioterápico utilizado, necessidade de procedimentos invasivos adicionais, IMC e estado funcional (ECOG) estão significativamente associados ao grupo de mulheres com doença avançada que realizaram o tratamento primário.

Pacientes tratadas com um único agente quimioterápico apresentaram maior prevalência de doença avançada (89,5%), enquanto aquelas submetidas a regimes combinados mostraram maior prevalência de doença recorrente/metastática (73,0%). Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$), indicando uma associação entre o tipo de regime quimioterápico e o estágio da doença.

Pacientes com pior desempenho funcional (ECOG 3) estavam predominantemente no grupo que realizou o tratamento primário, apresentando uma maior prevalência de doença avançada (82,1%). Essa associação foi significativa ($p = 0,022$), sugerindo que o estado funcional comprometido está fortemente associado à presença de doença em estágio mais avançado, destacando a necessidade de adaptações no tratamento para esses pacientes. Apenas as pacientes em melhores condições funcionais receberam tratamento paliativo no grupo de doença recorrente/metastática, enquanto aqueles com pior status funcional tiveram o tratamento sistêmico interrompido.

O índice de massa corporal (IMC) revelou que os pacientes eutróficos foram mais prevalentes em ambos os grupos, tanto no grupo com doença avançada quanto no grupo com doença recorrente/metastática. Esse resultado sugere que o estado nutricional, avaliado pelo IMC, pode não ser um fator determinante entre os dois grupos de tratamento, já que a eutrofia foi predominante em ambos. No entanto, o IMC pode refletir o estado geral de saúde dos pacientes, o que pode influenciar o manejo clínico e a escolha do tratamento. A prevalência da eutrofia nos dois grupos também pode indicar que, mesmo com o avanço da doença, os pacientes conseguem manter um estado nutricional estável até determinado estágio da doença.

Além disso, os procedimentos adicionais, como admissões em UTI e intervenções cirúrgicas, também mostraram uma associação significativa. Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos e admissões em UTI foram mais prevalentes no grupo de doença recorrente/metastática, com 51,4% e 50,0%, respectivamente. Esses resultados foram significativos para ambos os tipos de procedimentos ($p = 0,045$), sugerindo que esses

procedimentos estão mais associados a uma maior agressividade do cuidado ou a complicações mais graves.

Tabela 1: Desfechos por grupo de tratamento, São Luís, 2024.

VARIÁVEL	DOENÇA AVANÇADA (%)	DOENÇA RECORRENTE/METASTÁTICA (%)	Teste Qui-quadrado (p-valor)
FAIXA ETÁRIA			
21 <= 40 anos	59,4% (19)	40,6% (13)	0,078
41 <= 60 anos	76,3% (61)	23,8% (19)	
> 60 anos	82,1% (32)	17,9% (7)	
RAÇA			
Branca	75,0% (9)	25,0% (3)	0,579
Preta	60,0% (6)	40,0% (4)	
Parda	75,0% (96)	25,0% (32)	
TEMPO PARA INICIO DO TRATAMENTO			
Realizado no prazo (≤ 60 dias)	72,7% (40)	27,3% (15)	0,787
Ultrapassou o prazo (> 60 dias)	74,7% (71)	25,3% (24)	
ESTADO CONJUGAL			
Solteiro	73,2% (60)	26,8% (22)	0,559
Casado	69,8% (37)	30,2% (16)	
Viúvo	87,5% (7)	12,5% (1)	
Separado Judicialmente	100% (4)	0,0% (0)	
União Consensual	100% (1)	0,0% (0)	
HISTORICO FAMILIAR DE CÂNCER			
Sim	70,2% (40)	29,8% (17)	0,384
Não	78,0% (32)	22,0% (9)	
ALCOOLISMO			
Nunca	74,5% (38)	25,5% (13)	0,678
Ex-Consumidor	84,6% (11)	15,4% (2)	
Sim	70,0% (7)	30,0% (3)	
TABAGISMO			
Nunca	70,9% (39)	29,1% (16)	0,542
Ex-Fumante	80,8% (21)	19,2% (5)	
Sim	81,8% (9)	18,2% (2)	
ÍNDICE DE COMORBIDADES DE CHARLSON			
Charlson index <6	75,2% (103)	24,8% (34)	0,375
Charlson index >=6	64,3% (9)	35,7% (5)	
AGENTE DA ÚLTIMA QUIMIOTERAPIA			
Agente Único	89,5% (102)	10,5% (12)	<0,001
Regime Combinado	27,0% (10)	73,0% (27)	
PRINCIPAL SINTOMA NA INTERNAÇÃO			
Dor	66,7% (2)	33,3% (1)	0,131
Dispneia	50,0% (2)	50,0% (2)	
Relacionados à Infecção	33,3% (2)	66,7% (4)	

Sangramentos/Anemias Assintomáticas	100% (3)	0,0% (0)	
Sintomas Gastrointestinais	66,7% (4)	33,3% (2)	
Sintomas Relacionados à Doenças Renais	81,8% (9)	18,2% (2)	
Sintomas Urogenitais	0,0% (0)	100% (1)	
Sintomas Relacionados à Cirurgia Abdominal + de 1 Sintoma	50,0% (9)	50,0% (9)	
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS			
Alterações hematológicas	70,3% (26)	29,7% (11)	
Alterações Eletrolíticas	100% (7)	0,0% (0)	0,081
Alterações Metabólicas	100% (1)	0,0% (0)	
Alterações Infeciosas/Inflamatórias	72,7% (16)	27,3% (6)	
Alterações/Disfunções Orgânicas	72,7% (16)	27,3% (6)	
PROCEDIMENTOS ADICIONAIS UTILIZADOS			
Admissão em UTI e IOT	50,0% (2)	50,0% (2)	0,045
Procedimentos Cirúrgicos	48,6% (17)	51,4% (18)	
Transfusão Sanguínea	83,3% (5)	16,7% (1)	
Radioterapia Paliativa	100% (3)	0,0% (0)	
Nefrostomia	66,7% (2)	33,3% (1)	
Encaminhamento a Cuidados Paliativos	87,0% (20)	13,0% (3)	
Hemodiálise	100% (3)	0,0% (0)	
Transferência para Outro Hospital	100% (1)	0,0% (0)	
IMC			
Baixo Peso	59,1% (13)	40,9% (9)	0,029
Eutrofia	75,0% (48)	25,0% (16)	
Sobrepeso	89,5% (34)	10,5% (4)	
Obesidade	63,0% (17)	37,0% (10)	
ECOG			
ECOG 0 - Completamente ativo	100% (1)	0,0% (0)	0,022
ECOG 1 - Limita Atividade de Esforço	40,0% (10)	60,0% (15)	
ECOG 2 - Ambulatorial e capaz de cuidar-se, mas não realiza qualquer atividade	69,2% (9)	30,8% (4)	
ECOG 3 - Cuida-se em Parte, Acamado >50% das Horas	82,1% (23)	17,9% (5)	
ECOG 4 - Totalmente Inválido	70,6% (12)	29,4% (5)	

Fatores associados com mortalidade em 12 meses.

A análise univariada da regressão de Cox identificou vários fatores associados à mortalidade em 12 meses entre os pacientes analisados. Os grupos estudados revelaram que pacientes com doença avançada apresentaram uma razão de risco (HR) de 0,46 (p=0,052), sugerindo um risco marginalmente menor de mortalidade em comparação com pacientes com

doença recorrente/metastática. Esse resultado indica que, mesmo em casos de doença avançada, o controle inicial da doença pode influenciar positivamente a sobrevida.

A variável raça também mostrou uma associação significativa com a mortalidade em 12 meses ($p=0,019$). O grupo de mulheres pretas apresentou uma HR de 3,582, indicando um risco de mortalidade cerca de 3,58 vezes maior em comparação às mulheres não pretas, com um intervalo de confiança de 95% entre 1,232 e 10,417.

Em relação ao tabagismo, os ex-fumantes apresentaram uma HR de 3,847 ($p=0,100$), sugerindo uma tendência a um maior risco de mortalidade em comparação àquelas que nunca fumaram.

Pacientes com Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) inferior a 6 apresentaram uma HR de 0,409 ($p=0,049$), indicando um risco menor de mortalidade em comparação àqueles com ICC igual ou superior a 6. Isso sugere que uma menor carga de comorbidades está associada a um melhor prognóstico.

A presença de sintomas urogenitais foi associada a uma redução significativa no risco de mortalidade em 12 meses, com uma HR de 0,100 ($p=0,026$), indicando uma forte relação com menor mortalidade para essas pacientes.

Entre as alterações laboratoriais, as disfunções orgânicas se destacaram como um fator de risco significativo. Pacientes com disfunções orgânicas apresentaram uma HR de 3,635 ($p<0,001$), sugerindo um risco substancialmente maior de mortalidade em comparação com outras alterações laboratoriais, destacando as disfunções orgânicas como um importante indicador de pior prognóstico.

Na análise do Índice de Massa Corporal (IMC), pacientes eutróficas apresentaram uma HR de 3,365 ($p=0,108$), e pacientes com sobrepeso apresentaram uma HR de 1,197 ($p=0,101$). Embora esses resultados não sejam estatisticamente significativos, eles indicam uma tendência de maior risco de mortalidade em comparação aos pacientes com baixo peso, sugerindo que um IMC mais elevado pode estar associado a um pior prognóstico em pacientes com doença avançada.

Por fim, o status funcional, medido pelo ECOG 1 (que limita a atividade de esforço), apresentou uma HR de 0,938 ($p=0,007$), sugerindo que pacientes com melhor desempenho

funcional têm um risco reduzido de mortalidade em comparação com aqueles totalmente inválidos (ECOG 4), que receberam tratamento paliativo.

Tabela 2: Análise univariada dos fatores associados com a mortalidade aos 12 meses, São Luís, 2024.

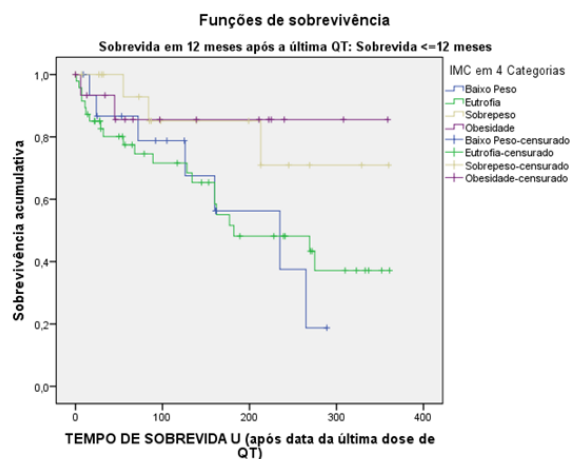
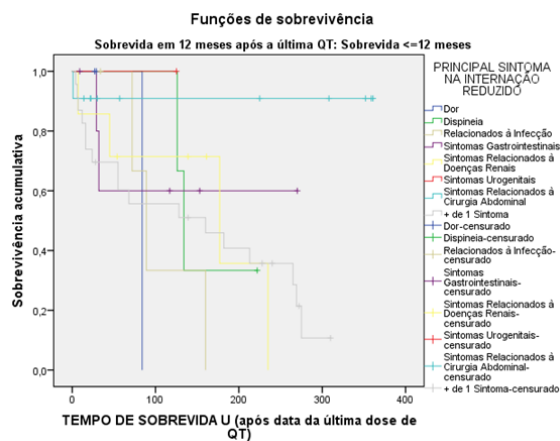
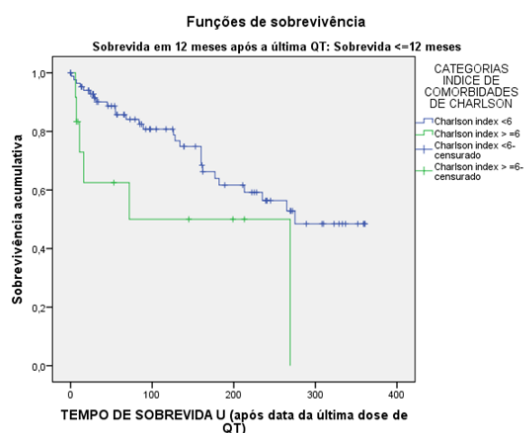
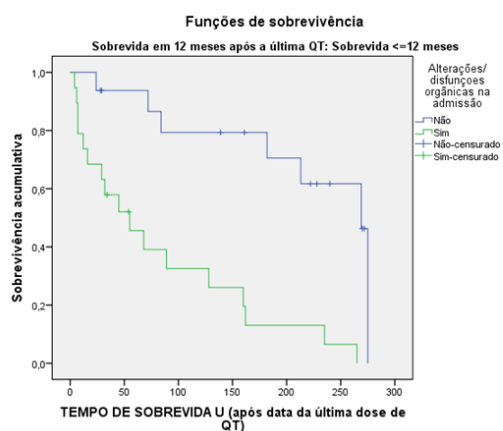
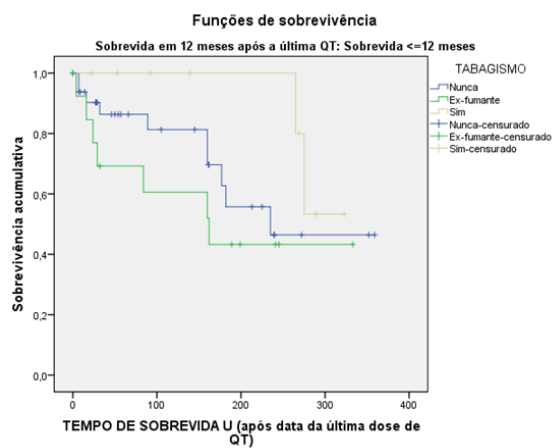
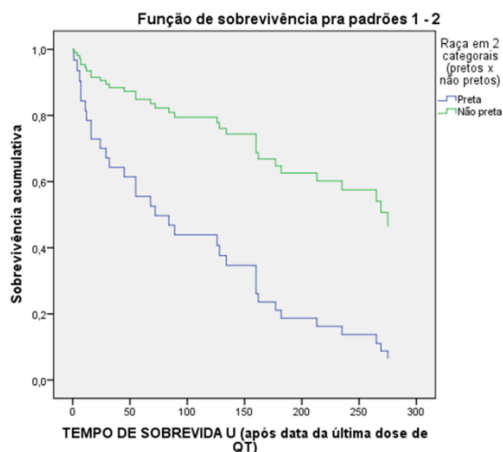
Variável	Sig. (Valor-p)	Exp(B) (Razão de risco)	95,0% CI para Exp(B) Inferior	95,0% CI para Exp(B) Superior
GRUPOS ESTUDADOS				
Doença avançada	0.052	0.46	0.21	1.007
Doença recorrente/metastática	Referência			
FAIXA ETÁRIA				
21 <= 40 anos	0.367	1.673	0.546	5.122
41 <= 60 anos	0.236	1.81	0.679	4.827
>= 60 anos	Referência			
RAÇA				
Pretos	0.019	3.582	1.232	10.417
Não pretos	Referência			
TEMPO PARA O INÍCIO DO TRATAMENTO				
Realizado no prazo (≤ 60 dias)	0.466	0.757	0.358	1.601
Ultrapassou o prazo (> 60 dias)	Referência			
PRIMEIRO TRATAMENTO REALIZADO NO HOSPITAL				
Cirurgia	0.535	1.559	0.384	6.329
Radioterapia	0.459	0.667	0.229	1.944
Quimioterapia	Referência			
HISTÓRICO FAMILIAR DE Câncer				
Sim	0.699	1.165	0.538	2.523

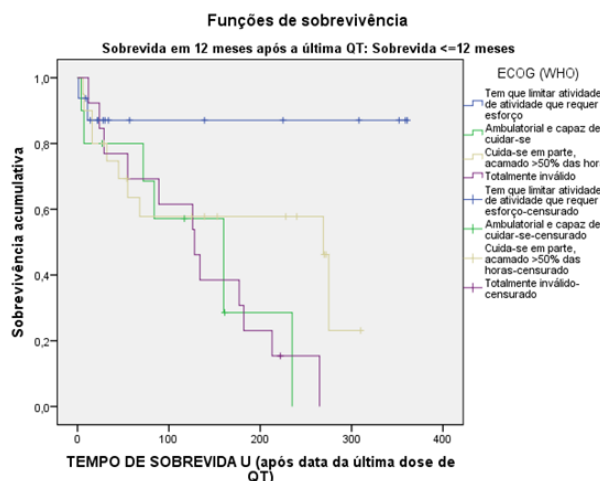
Não	Referência			
ALCOOLISMO				
Sim	Referência			
Nunca	0.944	0.947	0.204	4.389
Ex-Consumidor	0.489	1.787	0.345	9.264
TABAGISMO				
Sim	Referência			
Nunca	0.253	2.471	0.524	11.642
Ex-Fumante	0.1	3.847	0.774	19.123
AGENTE DE QUIMIOTERAPIA				
Agente único	0.482	0.747	0.331	1.685
Regime combinado	Referência			
ÍNDICE DE COMORBIDADE DE CHARLSON				
Charlson index <6	0.049	0.409	0.168	0.998
Charlson index >= 6	Referência			
PRINCIPAIS SINTOMAS NA ÚLTIMA INTERNAÇÃO				
Dor	0.953	1.065	0.135	8.365
Dispneia	0.852	0.869	0.197	3.832
Relacionados à Infecção	0.553	1.467	0.413	5.207
Sintomas Gastrointestinais	0.487	0.593	0.136	2.588
Sintomas Relacionados à Doenças Renais	0.917	0.942	0.311	2.859
Sintomas Urogenitais	0.026	0.100	0.013	0.761
Mais de 1 sintoma	Referência			
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS				
Alterações hematológicas	0.944	0.537	0.212	1.359
Alterações infecciosas	0.189	0.162	0.058	0.45
Disfunções orgânicas	0.0	3.635	0.753	17.543

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL				
Baixo peso	Referência			
Eutrofia	0.108	3.365	0.788	14.366
Sobrepeso	0.101	1.197	0.2	7.169
Obesidade	0.844	0.117	0.025	0.557
ECOG				
ECOG 1 - Limita atividade de esforço	0.007	0.938	0.367	2.397
ECOG 2 - Ambulatorial e capaz de cuidar-se	0.894	0.455	0.188	1.1
ECOG 4 - Totalmente inválido	Referência			

A Figura 3 apresenta a análise de resíduos das variáveis significativas na análise univariada. Os gráficos indicaram proporcionalidade dos riscos no modelo de Cox para as variáveis raça, tabagismo e disfunções orgânicas, uma vez que não houve cruzamento das curvas de sobrevivência entre os grupos comparados. Esse resultado sugere que essas variáveis mantêm a proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo, o que as torna adequadas para inclusão na análise multivariada.

Figura 3: Análise de Resíduos das Variáveis Significativas na Análise Univariada de Mortalidade em 12 Meses, São Luís, Brasil, 2024.





Os resultados da análise multivariada de regressão de Cox revelaram associações significativas entre as variáveis e a mortalidade em 12 meses. A raça preta foi associada a um risco aumentado de mortalidade, com uma HR de 2,874 ($p=0,054$), no grupo que realizou o tratamento primário. Este resultado sugere que pacientes pretas podem ter um risco maior de mortalidade em comparação com pacientes pardas.

Disfunções orgânicas mostraram significância estatística, com uma HR de 0,146 ($p=0,005$), indicando que pacientes com disfunções orgânicas graves apresentam um risco significativamente maior de mortalidade no grupo que recebeu o tratamento primário.

Tabela 3: Análise multivariada dos fatores associados com a mortalidade aos 12 meses, São Luís, 2024.

Variável	Sig. (Valor-p)	Exp(B) (Razão de risco)	95,0% CI para Exp(B) Inferior	95,0% CI para Exp(B) Superior
RAÇA				
Branca	0.975	0.000	0.000	.
Preta	0.054	2.874	0.981	8.423
Parda	Referência			
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS				
Alterações Eletrolíticas	0.864	1.117	0.315	3.955
Alterações Infeciosas/Inflamatórias	0.005	0.049	0.006	0.409

Disfunções Orgânicas	0.005	0.146	0.038	0.565
----------------------	--------------	-------	-------	-------

Discussão

Os resultados do estudo indicam que mulheres com câncer de colo de útero avançado e recorrente/metastático apresentam uma sobrevida maior quando submetidas ao tratamento primário em comparação ao tratamento paliativo. No entanto, embora a diferença seja estatisticamente significativa, ela não ultrapassou o período de 6 meses.

Esse achado está de acordo com a literatura, como demonstrado por Glimelius et al. (1995) e Best et al. (2000) ^(21,22), que também observaram maior sobrevida em pacientes com câncer gastrointestinal e colorretal avançado ou metastático, respectivamente, quando submetidos a tratamentos mais agressivos em comparação à quimioterapia paliativa.

Os resultados da análise de regressão de Cox sugerem que, embora o tratamento primário esteja associado a uma maior sobrevida, ele pode estar vinculado a um maior risco de mortalidade e a piores desfechos clínicos. Esse resultado corrobora com os achados de Jung et al. (2012) ⁽¹⁷⁾, que destacam a importância do manejo adequado e do status funcional na sobrevida, especialmente em pacientes que ainda não desenvolveram metástases.

As participantes submetidas ao tratamento paliativo geralmente apresentam condições mais comprometidas e menores perspectivas de sobrevivência, o que reflete a utilização desse tratamento com o objetivo principal de controlar sintomas e melhorar a qualidade de vida, mesmo que a extensão da sobrevida seja limitada, especialmente em pacientes com doença metastática. A literatura ressaltando em ensaios clínicos de fase II/III anteriores e meta-análises que a quimioterapia citotóxica melhorou a sobrevivência e a qualidade de vida em comparação com o melhor cuidado de suporte sozinho em diferentes tumores sólidos primários ⁽³³⁻³⁵⁾. Entretanto, estudos demonstram que em pacientes com ECOG elevado, a quimioterapia paliativa deve ser cuidadosamente indicada devido ao risco de piora na qualidade de vida sem benefícios substanciais em termos de sobrevida ^(24,22).

O ECOG pode ser considerado como um preditor essencial de desfechos clínicos em pacientes oncológicos, mostrando que um melhor status funcional está fortemente associado a uma maior capacidade de suportar tratamentos e a uma melhor sobrevida. Estudos como os de Kawaguchi et al. (2010) ⁽²⁶⁾, que analisaram câncer de pulmão de não pequenas células, e Caires-

Lima et al. (2018) ⁽²⁷⁾, focado em câncer colorretal metastático, corroboram que um ECOG mais baixo, indicando menor comprometimento funcional, tende a estar associado a prognósticos mais favoráveis e a uma maior tolerância ao tratamento.

O uso de escalas que avaliam o risco de mortalidade é amplamente adotado em contextos clínicos para estimar o prognóstico dos pacientes, especialmente em populações com múltiplas comorbidades ou doenças avançadas. Essas escalas também funcionam como preditores de desfechos clínicos, ao identificar o impacto das condições de saúde concomitantes sobre a sobrevida. Estudos, como o de Grossmann et al. (2017) ⁽³²⁾, reforçam a importância do Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) na avaliação das comorbidades e sua influência na sobrevida, destacando sua relevância para a personalização do tratamento em pacientes com câncer avançado.

A raça preta foi associada a um risco significativamente maior de mortalidade em comparação com pacientes pardas, evidenciando disparidades raciais nos desfechos oncológicos. Este achado está de acordo com a literatura, que enfatiza o impacto dos determinantes sociais da saúde na sobrevida de pacientes, como discutido por Zdenkowski et al. (2013) em sua análise de câncer de mama metastático. Essas disparidades podem refletir diferenças no acesso ao tratamento, na qualidade do atendimento e em fatores socioeconômicos que influenciam diretamente os resultados clínicos ^(18,27).

Além disso, estudos têm demonstrado que pessoas pretas enfrentam barreiras significativas no acesso a cuidados de saúde de alta qualidade, incluindo diagnóstico precoce e tratamento adequado, o que contribui para piores prognósticos e maior mortalidade ^(24,27). A necessidade de intervenções direcionadas que abordem tanto os aspectos biológicos quanto os sociais é crucial para melhorar os resultados clínicos entre diferentes grupos raciais ⁽¹⁸⁾

A análise das alterações laboratoriais identificou que disfunções orgânicas e alterações infecciosas/inflamatórias estão fortemente associadas a um risco elevado de mortalidade em pacientes com câncer de colo de útero recorrente/metastático. Esses achados destacam a necessidade de monitoramento rigoroso e gestão proativa dessas condições, já que disfunções como insuficiência renal, hepática ou cardíaca indicam um comprometimento sistêmico avançado, limitando a capacidade dos pacientes de tolerar tratamento de quimioterapia paliativa ⁽²⁸⁾.

Além disso, infecções em pacientes imunocomprometidos, especialmente aqueles com estagio avançado, aceleram o declínio clínico e restringem as opções terapêuticas, impactando negativamente tanto a sobrevida quanto a qualidade de vida. Estudos mostram que infecções graves podem exigir intervenções invasivas, piorando o estado funcional dos pacientes e reforçando a importância de uma abordagem terapêutica focada na minimização de complicações e na manutenção da qualidade de vida ⁽²⁹⁾

Um dos desafios encontrados neste estudo foi a ausência de pesquisas específicas sobre quimioterapia paliativa em mulheres com câncer de colo de útero avançado e recorrente/metastático. Em função dessa lacuna na literatura, foi necessário utilizar como referência estudos que envolvem outros tipos de câncer avançado. Embora isso forneça um contexto útil, é importante ressaltar que as diferenças biológicas e clínicas entre os tipos de câncer podem limitar a aplicabilidade direta desses achados para o câncer de colo de útero.

Entre as limitações do estudo, destaca-se a sua natureza retrospectiva, que pode introduzir vieses na coleta de dados e na interpretação dos resultados. A dependência de registros médicos para a obtenção de informações pode levar a subnotificações ou omissões de dados importantes. Além disso, o estudo foi realizado em um único centro de alta complexidade oncológica, o que pode limitar a generalização dos achados para outras populações com diferentes características sociodemográficas ou acesso aos cuidados de saúde.

Outro aspecto limitante é a ausência de uma análise mais aprofundada sobre a qualidade de vida ao longo do tratamento, considerando que o foco principal foi a sobrevida. Embora a sobrevida seja um desfecho crítico, a qualidade de vida é igualmente importante em pacientes em cuidados paliativos, e sua avaliação de forma mais sistemática contribuições importantes para compreender sobre o impacto do tratamento de quimioterapia paliativa.

Entre os pontos fortes do estudo, destaca-se a análise detalhada das variáveis clínicas e sociodemográficas, bem como a consideração de múltiplos fatores prognósticos, que proporciona uma compreensão mais abrangente dos fatores que influenciam os desfechos em pacientes com câncer de colo de útero avançado e recorrente/metastático.

Outro ponto forte é a relevância clínica dos achados, que pode auxiliar na tomada de decisões terapêuticas e no manejo de pacientes com câncer de colo de útero em estágios avançados. O estudo contribui para o conhecimento sobre a eficácia da quimioterapia os

desafios associados ao tratamento de pacientes com condições clínicas comprometidas, fornecendo dados importantes para a prática oncológica.

Conclusão

Os resultados indicaram que, embora o tratamento primário tenha oferecido uma sobrevida global superior, ainda que inferior a 6 meses, ele também esteve relacionado a fatores de risco significativos para mortalidade, como raça preta e alterações laboratoriais.

Esses achados ressaltam a complexidade do manejo dessas pacientes, destacando a importância de considerar tanto fatores clínicos quanto sociodemográficos na tomada de decisões terapêuticas. A análise da frequência de procedimentos invasivos mostrou que intervenções cirúrgicas como as mais prevalentes entre pacientes com pior prognóstico, refletindo a gravidade da doença em estágios avançados.

Portanto, é essencial adotar uma abordagem individualizada que equilibre os benefícios do tratamento primário e paliativo com os riscos potenciais, além de integrar cuidados paliativos precoces e monitorar rigorosamente as condições clínicas, com o objetivo de otimizar tanto a qualidade de vida quanto os desfechos de sobrevida dessas pacientes.

Referências

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, 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(3):209-49.
2. Arbyn M, Bruni L, Kelly D, Basu P, Pollock AM. Reducing cervical cancer in low- and middle-income countries. *Lancet Glob Health*. 2021;9(6).
3. Tewari KS, Monk BJ. Management of advanced and recurrent cervical cancer: paving the way to survival. *Lancet*. 2022;400(10360):229-31.
4. Yamaguchi A, Tanaka H, Urabe R, Yasumura S, Kondo E, Kamura T, et al. Clinical outcomes of platinum-based chemotherapy in recurrent cervical cancer: a multi-institutional retrospective study. *Gynecol Oncol*. 2020;159(3):753-60.
5. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155(Suppl 1):28-44.
6. Han KH, Lee KH, Cho YH, Kim YH, Lee JY, Kim DY, et al. Real-world outcomes of palliative chemotherapy in patients with recurrent or metastatic cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2021;32(3).

7. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;393(10167):169-82.
8. Eskander RN, Tewari KS. Palliative chemotherapy for recurrent metastatic cervical cancer: real-world implications of clinical trial data. *Gynecol Oncol*. 2021;160(1):184-6.
9. Patnaik A, Doyle C, Oza AM. Palliative therapy in advanced ovarian cancer: balancing patient expectations, quality of life and cost. *Anticancer Drugs*. 1998 Nov;10(9):869-878. doi: 10.1097/00001813-199811000-00006.
10. Archer VR, Billingham LJ, Cullen MH. Palliative chemotherapy: no longer a contradiction in terms. *Oncologist*. 1999;6(4):470-477. doi: 10.1634/theoncologist.4-6-470.
11. Kaasa S, Loge JH. Quality-of-life assessment in palliative care. *Lancet Oncol*. 2002;3(3):175-182. doi: 10.1016/s1470-2045(02)00682-4.
12. de Kort SJ, Willemse PHB, Habraken JM, de Haes HCJ, Willems DL, Richel DJ. Quality of life versus prolongation of life in patients treated with chemotherapy in advanced colorectal cancer: a review of randomized controlled clinical trials. *Eur J Cancer*. 2006;42(7):835-845. doi: 10.1016/j.ejca.2005.10.026.
13. Freedman OC, Zimmermann C. The role of palliative care in the lung cancer patient: can we improve quality while limiting futile care? *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(4):321-326. doi: 10.1097/MCP.0b013e32832b8a5d.
14. Jung D, Hwang S, You HJ, Lee J. The realities and associated factors of palliative chemotherapy near the end of life in the patients enrolled in palliative care unit. *Korean J Fam Med*. 2012;33(1):44-50. doi: 10.4082/kjfm.2012.33.1.44.
15. Hong JH, Rho SY, Hong YS. Trends in the aggressiveness of end-of-life care for advanced stomach cancer patients. *Cancer Res Treat*. 2013;45(4):270-275.
16. Mayrbäurl B, Giesinger J, Burgstaller S, et al. Quality of life across chemotherapy lines in patients with advanced colorectal cancer: a prospective single-center observational study. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):667-674. doi: 10.1007/s00520-015-2828-0.
17. Sheng J, Zhang YX, He XB, et al. Chemotherapy near the end of life for Chinese patients with solid malignancies. *Oncologist*. 2017;22(1):53-60. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0013.
18. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1715-1724.
19. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncol*. 2015;1(6):778-784. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2378.
20. Mannion E, Gilmartin JJ, Donnellan P, Keane M, Waldron D. Effect of chemotherapy on quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2014;22(5):1417-1428. doi: 10.1007/s00520-014-2148-9.
21. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, Haglund U, Nyren O, Pahlman L, Sjoden PO. Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Ann Oncol*. 1995;6(3):267-274. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a059157.

22. Best L, Simmonds P, Baughan C, Buchanan R, Davis C, Fentiman I, George S, Gosney M, Northover J, Williams C. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001545. doi: 10.1002/14651858.CD001545.
23. SBOC - Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos. Capítulo "Colo do útero". São Paulo: SBOC, 2023. Disponível em: <https://sboc.org.br/diretrizes>. Acesso em: 12 jun. 2024.
24. Chan WL, Lam KO, Siu WK, Yuen KK. Chemotherapy at end-of-life: an integration of oncology and palliative team. *Support Care Cancer*. 2016;24(3):1421–7.
25. Roeland EJ, LeBlanc TW. Palliative chemotherapy: oxymoron or misunderstanding? *BMC Palliat Care*. 2016;15(1):33.
26. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, Saito R, Maruyama Y, Kawahara M, Ignatius Ou SH. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2010;5(5):620–30.
27. Caires-Lima R, Cayres K, Protásio B, Caires I, Andrade J, Rocha L, Takahashi TK, Hoff PM, de Castro G, Mak MP. Palliative chemotherapy outcomes in patients with ECOG-PS higher than 1. *Ecancermedicalscience*. 2018;12:831.
28. Schouwenburg MG, Jochems A, Leeneman B, Franken MG, Van Den Eertwegh AJ, Haanen JB, Van Zeijl MC, Aarts MJ, Van Akkooi AC, Van Den Bergmortel FW, Blokx WA. Vemurafenib in BRAF-mutant metastatic melanoma patients in real-world clinical practice: prognostic factors associated with clinical outcomes. *Melanoma Res*. 2018;28(4):326–32.
29. Lee HS, Chun KH, Moon D, Lee S, Lee S. Trends in receiving chemotherapy for advanced cancer patients at the end of life. *BMC Palliat Care*. 2015;14(1):4.
30. Rochigneux P, Raoul JL, Beaussant Y, Aubry R, Goldwasser F, Tournigand C, Morin L. Use of chemotherapy near the end of life: what factors matter. *Ann Oncol*. 2017;28(4):809–17.
31. Wright AA, Zhang B, Keating NL, Weeks JC, Prigerson HG. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *BMJ*. 2014;348:g1219.
32. Grössmann N, Del Paggio JC, Wolf S, Sullivan R, Booth CM, Rosian K, Emprechtinger R, Wild C. Five years of EMA-approved systemic cancer therapies for solid tumours—a comparison of two thresholds for meaningful clinical benefit. *Eur J Cancer*. 2017;82:66–71.
33. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Terapia modificada com 5-fluorouracil, doxorubicina e metotrexato no câncer gástrico avançado. *Câncer*. 1993;72(1):37–41. doi: 10.1002/1097-0142(19930701)72:1<37::AID-CNCR2820720109>3.0.CO;2-P.
34. Cunningham D, Glimelius B. Um estudo de fase III de irinotecano (CPT-11) versus melhor tratamento de suporte em pacientes com câncer colorretal metastático que falharam na terapia com 5-fluorouracil. Grupo de estudo V301. *Semin Oncol*. 1999;26(1):6–12.
35. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, et al. Estudo prospectivo randomizado de docetaxel versus melhor tratamento de suporte em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas previamente

tratados com quimioterapia à base de platina. J Clin Oncol. 2000;18(10):2095–2103. doi: 10.1200/JCO.2000.18.10.2095

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apresentados nesta tese evidenciam a complexidade e os desafios no manejo do câncer de colo do útero em estágios avançados e recorrente/metastático, especialmente no contexto do tratamento quimioterápico.

A análise mostrou uma clara associação entre o protocolo de tratamento e os desfechos clínicos: pacientes submetidas ao tratamento primário apresentaram uma sobrevida média significativamente superior (454 dias) em comparação às que receberam tratamento paliativo (300 dias). Contudo, essa diferença, inferior a 6 meses, veio acompanhada de um aumento no risco de complicações e mortalidade, especialmente em pacientes com estado funcional mais comprometido (ECOG elevado), índice de comorbidades de Charlson elevado, e naquelas submetidas a intervenções cirúrgicas adicionais. Esses resultados reforçam a necessidade de integrar precocemente os cuidados paliativos ao longo do curso da doença, priorizando a qualidade de vida e evitando abordagens excessivamente agressivas.

Por outro lado, o protocolo paliativo, apesar da menor sobrevida, mostrou-se mais eficaz em reduzir a realização de procedimentos invasivos adicionais, como as cirurgias nos estágios finais da doença. Mulheres acompanhadas por equipes de cuidados paliativos, independentemente do estágio da doença, foram submetidas a menos intervenções adicionais, reforçando a importância de um plano de cuidados que priorize as medidas de conforto em detrimento de medidas invasivas, especialmente em cenários de doença avançada.

Em síntese, os resultados ressaltam a relevância de uma abordagem individualizada na definição do tratamento para pacientes com câncer de colo do útero avançado e recorrente/metastático. É fundamental realizar uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos de cada estratégia terapêutica, considerando as condições clínicas e as preferências pessoais de cada paciente, a fim de oferecer uma assistência humanizada e centrada em suas necessidades específicas.

7 REFERENCIAS

ABU-RUSTUM, N. R. et al. NCCN Guidelines® Insights: Cervical Cancer, Versão 1.2024: Atualizações em destaque nas Diretrizes da NCCN. *Jornal da Rede Nacional Compreensiva de Câncer*, v. 21, n. 12, p. 1224-1233, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0062>. Acesso em: 19 jun. 2024.

ARROYO MUHR, L. S.; EKLUND, C.; DILLNER, J. Misclassifications in human papillomavirus databases. *Virology*, v. 558, p. 57-66, 2021.

BERCOW, A. S.; NITECKI, R.; HABER, H.; et al. Palliative care referral patterns and measures of aggressive care at the end of life in patients with cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 31, n. 1, p. 66-72, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o câncer de colo do útero. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-do-colo-do-utero>. Acesso em: 12 ago. 2024.

CARMO, C.; LUIZ, R. R. Sobrevida de pacientes com câncer do colo do útero em um hospital de referência no Rio de Janeiro. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, 2011.

CHOPRA, Supriya et al. Locally advanced cervical cancer: A study of 5-year outcomes. *Indian Journal of Cancer*, v. 55, n. 3, p. 45-51, 2018.

COHEN, C. M.; WENTZENSEN, N.; CASTLE, P. E.; SCHIFFMAN, M.; ZUNA, R.; AREND, R. C.; CLARKE, M. A. Racial and Ethnic Disparities in Cervical Cancer Incidence, Survival, and Mortality by Histologic Subtype. *Journal of Clinical Oncology*, 2022.

CROSBIE, E. J.; EINSTEIN, M. H.; FRANCESCHI, S.; KITCHENER, H. C. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, v. 382, p. 889-99, 2013.

D'ALESSANDRO, M. P. S.; BARBOSA, L. C.; ANAGUSKO, S. S.; MAIELLO, A. P. M. V.; CONRADO, C. M.; PIRES, C. T.; FORTE, D. N. Cuidados paliativos no Brasil e no mundo. In: D'ALESSANDRO, M. P. S.; BARBOSA, L. C.; ANAGUSKO, S. S.; MAIELLO, A. P. M. V.; CONRADO, C. M.; PIRES, C. T.; FORTE, D. N. (Eds.). *Manual de cuidados paliativos*. 2. ed. revisada e ampliada. São Paulo: Hospital Sírio-Libanês; Ministério da Saúde, 2023. p. 25-29.

DOYLE, C.; CRUMP, M.; PINTILIE, M.; OZA, A. M. Does palliative chemotherapy palliate? Evaluation of expectations, outcomes, and costs in women receiving chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 19, n. 5, p. 1266-1274, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.5.1266>.

EIFEL, P. J. et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of Radiation Therapy Oncology Group trial (RTOG) 90-01. *Journal of Clinical Oncology*, v. 22, n. 5, p. 872-880, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.07.197>.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). *Câncer do colo do útero*. São Paulo: FEBRASGO, 2021. (Protocolo FEBRASGO _ Ginecologia, n. 8/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica).

FERLAY, J. et al. *Global Cancer Observatory (Globocan) 2020*. International Agency

for Research on Cancer (IARC), 2021.

FERRELL, B. R.; TEMEL, J. S.; TEMIN, S.; et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, v. 35, n. 1, p. 96-112, 2017.

GLOBOCAN. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <https://www.iarc.fr/faq/global-cancer-observatory/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Atlas de Mortalidade por Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2020a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/atlas>. Acesso em: 6 jun. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Registros hospitalares de câncer: planejamento e gestão. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2010.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Classificações TNM/FIGO. Histopatologia do colo uterino - atlas digital. Disponível em: <https://screening.iarc.fr/atlasclassiftnm.php?lang=4>. Acesso em: 10 jun. 2024.

JENSEN, J. E. et al. Human Papillomavirus and Associated Cancers: A Review. *Viruses*, v. 16, n. 5, p. 680, abr. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v16050680>.

KNAUL, F. M. et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief—an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *The Lancet*, v. 391, n. 10128, p. 1391-1454, 2018.

KOH, W. J. et al. Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 17, n. 1, p.

64-84, 2019.

LIMA, F. C. S. et al. Sobrevida específica do câncer do colo do útero na Grande Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2022.

MARKOVINA, S. et al. Improving cervical cancer survival – A multi-faceted strategy to sustain progress for this global problem. *Cancer*, 2022.

MASCARELLO, K. C.; RIBEIRO, L. D.; MACEDO, J. N. et al. Análise de sobrevida em mulheres com câncer de colo do útero no Espírito Santo. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, Espírito Santo, 2013.

META-ANALYSIS COLLABORATION OF CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: Meta-analysis of individual patient data. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD008285, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008285>.

MILESHKIN, L. R. et al. Quimioterapia adjuvante após quimiorradiação como tratamento primário para câncer cervical localmente avançado em comparação com quimiorradiação isoladamente: o ensaio OUTBACK de fase III randomizado (ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274). *Journal of Clinical Oncology*, v. 39, Suplemento, p. LBA3, 2021. Disponível em: <URL>. Acesso em: 12 jun. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Temático da Biblioteca do Ministério da Saúde Secretaria-Executiva, v. 3, n. 1, abr. 2023.

MONGE, B. J.; COLOMBO, N.; TEWARI, K. S. et al. KEYNOTE-826: resultados finais de sobrevida global de um estudo randomizado, duplo-cego, de fase 3 de pembrolizumabe + quimioterapia versus placebo + quimioterapia para tratamento de primeira linha de câncer cervical persistente, recorrente ou metastático. *Journal of Clinical Oncology*, v. 41, Suplemento, p. Resumo 5500, 2023.

MORRIS, M. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 340, n. 15, p. 1137-1143, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM199904153401503>.

PAN, S.; JIANG, W.; XIE, S.; et al. Clinicopathological Features and Survival of Adolescent and Young Adults with Cervical Cancer. *Cancer Control*, 2021.

PRIGERSON, H. G.; BAO, Y.; SHAH, M. A.; et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncology*, v. 1, n. 6, p. 778-784, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2378>.

ROSE, P. G. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 340, n. 15, p. 1144-1153, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM199904153401504>.

SAMBYAL, D.; SARWAR, A. Recent developments in cervical cancer diagnosis using deep learning on whole slide images: An Overview of models, techniques, challenges and future directions. *Micron*, v. 173, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micron.2023.103520>.

SBOC - SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. Diretrizes de tratamentos oncológicos. Capítulo "Colo do útero". São Paulo: SBOC, 2023. Disponível em: <https://sboc.org.br/diretrizes>. Acesso em: 12 jun. 2024.

SILVA, E. A. et al. Análise da sobrevida de pacientes com câncer de colo de útero no Brasil. *Journal of Oncology Research*, v. 3, n. 1, p. 45-56, 2020.

SILVA, G. M. et al. Fatores associados à sobrevida de pacientes com câncer de colo do útero em hospitais de referência do Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*, São Paulo, 2020.

STEHMAN, F. B. et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: Follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 197, n. 5, p. 503.e1-503.e6, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.06.068>.

SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

TABATABAEI, S. M.; KHANJANI, N.; MOHAMMADIAN, M.; et al. Survival rate and factors affecting survival of patients with cervical cancer: a retrospective study from Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2022.

TSHEWANG, U.; SATIRACOO, P.; LENBURY, Y. Survival Analysis of Cervical Cancer Patients: A Case Study of Bhutan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2021.

WHITNEY, C. W. et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy for stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 17, n. 5, p. 1339-1348, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.5.1339>.

WRIGHT, Jason D. et al. Population-Level Trends in Relative Survival for Cervical Cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 213, n. 5, p. 670.e1-670.e7, 2020.

WILLIAMSON, A. L. Recent Developments in Human Papillomavirus (HPV) Vaccinology. *Viruses*, v. 15, n. 7, p. 1440, 26 jun. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v15071440>.

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTOS DA QUIMIOTERAPIA PALIATIVA EM MULHERES COM CÂNCER DE COLO DO ÚTERO AVANÇADO E FASE FINAL DE VIDA.

Pesquisador: João Batista Santos Garcia

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 66307522.2.0000.5086

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHAO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.417.093

Apresentação do Projeto:

O câncer do colo do útero (CCU) é considerado um problema de saúde pública devido a sua magnitude social e altos índices de morbimortalidade.

No Brasil, estimam-se 16.370 novos casos da doença para o biênio 2018-2019. É o terceiro tipo de câncer mais comum na população feminina

brasileira e o quarto tipo de câncer com a maior causa de morte em mulheres em 2017 (BRUNI et al., 2017; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2018). Quando as mulheres diagnosticadas com CCU chegam aos serviços de saúde com estágios clínicos

tardios, sem mais possibilidade de cura, muitas vezes em fase final de vida, elas, suas famílias, e a equipe multiprofissional de saúde precisam

escolher entre duas abordagens terapêuticas: tratamento agressivo ou cuidados paliativos (SOMPRATTHANA et al., 2019). A decisão sobre os

cuidados paliativos ou tratamento agressivo em pacientes com câncer metastático perto do final da vida é bastante complexa diante do cenário

atual. O uso adequado da quimioterapia ainda não está claro perto da morte. A sutil diferença entre intenção curativa e paliativa associada ao

aumento da sobrevida está em debate (MASSA et al., 2018; CHAN et al., 2016). Com o avanço da ciência e tecnologia cada vez mais são

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1666 CEB Velho Cidade Universitária Dom Delgado

Bairro: Bacanga

CEP: 65.080-805

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 6.417.093

desenvolvidos novos agentes terapêuticos anticâncer com maior eficácia e menos efeitos colaterais, e até o momento, as diretrizes internacionais sobre o manejo de pacientes com câncer próximo à morte são incipientes, podemos citar apenas a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e a Sociedade Europeia de Oncologia Médica. Diante disso, ponderar contra os riscos potencialmente grave e eventos adversos com risco de vida, como neutropenia febril, hemorragia grave, insuficiência renal, colite, disfunção hepática, entre outros se faz necessário (CHAN et al., 2016). O objetivo consistirá em avaliar a sobrevida e fatores prognósticos de mulheres com câncer do colo do útero avançado e status de desempenho pobre submetidas a quimioterapia paliativa no final da vida. A pesquisa será desenvolvida no Hospital do Câncer Aldenora Bello (HCAB) e no Hospital de Câncer do Maranhão - Dr. Tarquínio Lopes Filho (HCTLF), ambos localizados em São Luís do Maranhão, instituído pela Portaria do MS, número 741, de 19 de dezembro de 2005 como centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Realizar-se-á um estudo observacional, analítico de coorte prospectiva com abordagem quantitativa. Serão utilizados dados com perguntas fechadas para obtenção de dados. Os dados da pesquisa serão digitados no programa Microsoft Excel e expostos em tabelas e gráficos descritivos para melhor visualização dos mesmos. Para o cálculo estatístico, será utilizado o programa estatístico SPSS v. 19, considerando um nível de significância de 0,05.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a sobrevida e fatores prognósticos associados a mortalidade de mulheres com câncer do colo do útero avançado submetidas a quimioterapia paliativa no final da vida.

Objetivo Secundário:

a) Determinar a sobrevida de mulheres com câncer do colo do útero avançado submetidas à quimioterapia paliativa no final da vida; b) Identificar fatores prognósticos associados à mortalidade de mulheres com câncer do colo do útero submetida à quimioterapia paliativa no final da vida; c)

Verificar os principais procedimentos e tratamentos realizados em mulheres com câncer do colo

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho Cidade Universitária Dom Delgado
Bairro: Bacanga CEP: 65.080-805
UF: MA Município: SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 6.417.093

do útero no final da vida;d) Associar a taxa de sobrevida de mulheres com câncer do colo do útero avançado submetidas à quimioterapia paliativa em final de vida com as variáveis socioeconômicas, demográficas e clínicas;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por se tratar de um estudo retrospectivo que utiliza dados secundários obtidos de prontuários, não oferecerá qualquer interferência no tratamento dos pacientes. No entanto, é importante ressaltar que a quebra de sigilo e confidencialidade é um risco, e será evitado a todo custo. Os resultados serão apresentados por meio de dados agregados, garantindo a confidencialidade das informações, assegurando que suas informações pessoais permaneçam em sigilo.

Benefícios:

Este estudo prevê como benefício a possibilidade de determinar o melhor tratamento para pacientes com câncer em fase final de vida, além de contribuir para a análise do papel dos cuidados paliativos para uma morte com dignidade dentro do sistema público de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto tem grande relevância acadêmica, científica e social, justificando a realização do estudo

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Entregues de forma adequada, inclusive a carta resposta ao parecerista a respeito das pendências

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Deferido

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	19/06/2023		Aceito

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho Cidade Universitária Dom Delgado
Bairro: Bacanga CEP: 65.080-805
UF: MA Município: SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO - UFMA



Continuação do Parecer: 6.417.093

Básicas do Projeto	ETO_2061981.pdf	20:05:19		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CartaResposta.pdf	19/06/2023 20:05:05	João Batista Santos Garcia	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoQTrestropec.doc	31/05/2023 18:22:52	João Batista Santos Garcia	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	31/05/2023 18:22:38	João Batista Santos Garcia	Aceito
Outros	TERMOS2.pdf	26/12/2022 13:54:19	João Batista Santos Garcia	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartadeaceite.pdf	26/12/2022 13:50:57	João Batista Santos Garcia	Aceito
Folha de Rosto	CONEP.pdf	26/12/2022 13:49:16	João Batista Santos Garcia	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 09 de Outubro de 2023

Assinado por:
Emanuel Pêricles Salvador
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho Cidade Universitária Dom Delgado
Bairro: Bacanga CEP: 65.080-805
UF: MA Município: SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br

ITENS DE CARACTERIZAÇÃO DO PRIMEIRO TRATAMENTO			
31 - CLÍNICA DO INÍCIO DE TRATAMENTO NO HOSPITAL ☐ ☐	34 - PRIMEIRO TRATAMENTO RECEBIDO NO HOSPITAL 1- Nenhum 2- Cirurgia 3- Radioterapia 4- Quimioterapia 5- Hormonioterapia 6- Transplante de medula óssea 7- Imunoterapia 8- Outras 9- Sem informação ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	35 - ESTADO DA DOENÇA AO FINAL DO PRIMEIRO TRATAMENTO NO HOSPITAL 1- Sem evidência de doença (remissão completa) 2- Remissão parcial 3- Doença estável 4- Doença em progressão 5- Suporte terapêutico oncológico 6- Óbito 8- Não se aplica 9- Sem informação ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
32 - DATA DO INÍCIO DO PRIMEIRO TRATAMENTO ESPECÍFICO PARA O TUMOR NO HOSPITAL ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐		36 - DATA DO ÓBITO DO PACIENTE ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
33 - PRINCIPAL RAZÃO PARA A NÃO REALIZAÇÃO DO TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO NO HOSPITAL ☐ 1- Recusa do tratamento ☐ 2- Tratamento realizado fora ☐ 3- Doença avançada, falta de condições clínicas ou outras doenças associadas ☐ 4- Abandono do tratamento ☐ 5- Complicações de tratamento ☐ 6- Óbito ☐ 7- Outras razões ☐ 8- Não se aplica ☐ 9- Sem informação		37 - ÓBITO POR Câncer ☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Ignorado	
ITENS DE CARACTERIZAÇÃO DO PRIMEIRO TRATAMENTO			
38 - CASO ANALÍTICO ☐ 1- Sim ☐ 2- Não	39 - INDICAÇÃO DE REALIZAÇÃO DE SEGUIMENTO ☐ 1- Sim ☐ 2- Não		
ITEM DE IDENTIFICAÇÃO DO REGISTRADOR			
40 - CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO DO REGISTRADOR ☐ ☐			
ITENS OPCIONAIS			
41 - ESTADO CONJUGAL ATUAL ☐ 1- Solteiro ☐ 2- Casado ☐ 3- Viúvo ☐ 4- Separado judicialmente ☐ 5 - União consensual ☐ 9- Sem informação 42 - DATA DA TRIAGEM ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	45 - HISTÓRICO DE CONSUMO DE TABACO ☐ 1- Nunca ☐ 2- Ex-consumidor ☐ 3- Sim ☐ 4- Não avaliado ☐ 8- Não se aplica ☐ 9- Sem informação 46 - ORIGEM DO ENCAMINHAMENTO ☐ 1- SUS ☐ 2- Não SUS ☐ 3- Vêlo por conta própria ☐ 8- Não se aplica ☐ 9- Sem informação 47 - CLÍNICA DE ENTRADA DO PACIENTE NO HOSPITAL ☐ ☐	50 - LATERALIDADE DO TUMOR ☐ 1- Direita ☐ 2- Esquerda ☐ 3- Bilateral ☐ 8- Não se aplica ☐ 9- Sem informação 51 - OCORRÊNCIA DE MAIS DE UM TUMOR PRIMÁRIO ☐ 1- Não ☐ 2- Sim ☐ 3- Duvidoso 52 - CUSTO DO DIAGNÓSTICO DO TUMOR NO HOSPITAL ☐ 1- Público (SUS) ☐ 2- Plano de saúde ☐ 3- Particular ☐ 4- Outros ☐ 8- Não se aplica ☐ 9- Sem informação 53 - CUSTO DO TRATAMENTO DO TUMOR NO HOSPITAL ☐ 1- Público (SUS) ☐ 2- Plano de saúde ☐ 3- Particular ☐ 4- Outros ☐ 8- Não se aplica ☐ 9- Sem informação 54 - CAUSA BÁSICA DA MORTE DO PACIENTE ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
43 - HISTÓRICO FAMILIAR DE Câncer ☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Sem informação 44 - HISTÓRICO DE CONSUMO DE BEBIDA ALCOOLICA ☐ 1- Nunca ☐ 2- Ex-consumidor ☐ 3- Sim ☐ 4- Não avaliado ☐ 8- Não se aplica ☐ 9- Sem informação	48 - EXAMES RELEVANTES PARA O DIAGNÓSTICO E PLANEJAMENTO DA TERAPEUTICA DO TUMOR ☐ 1- Exame clínico e patologia clínica ☐ 2- Exames por imagem ☐ 3- Endoscopia e cirurgia exploradora ☐ 4- Anatomia patológica ☐ 5- Marcadores tumorais ☐ 8- Não se aplica ☐ 9- Sem informação 49 - LOCALIZAÇÃO PROVÁVEL DO TUMOR PRIMÁRIO ☐ ☐ ☐ ☐		
ITENS COMPLEMENTARES			
COMPLEMENTAR 1 ☐ 1- ☐ 2- ☐ 3- ☐ 4- ☐ 5- ☐ 6- ☐ 7- ☐ 8- Não se aplica ☐ 9- Sem informação	COMPLEMENTAR 2 ☐ 1- ☐ 2- ☐ 3- ☐ 4- ☐ 5- ☐ 6- ☐ 7- ☐ 8- Não se aplica ☐ 9- Sem informação	COMPLEMENTAR 3 ☐ 1- ☐ 2- ☐ 3- ☐ 4- ☐ 5- ☐ 6- ☐ 7- ☐ 8- Não se aplica ☐ 9- Sem informação	COMPLEMENTAR 4 ☐ 1- ☐ 2- ☐ 3- ☐ 4- ☐ 5- ☐ 6- ☐ 7- ☐ 8- Não se aplica ☐ 9- Sem informação
ITENS COMPLEMENTARES			
COMPLEMENTAR 5 ☐ 1- ☐ 2- ☐ 3- ☐ 4- ☐ 5- ☐ 6- ☐ 7- ☐ 8- Não se aplica ☐ 9- Sem informação	COMPLEMENTAR 6 ☐ 1- ☐ 2- ☐ 3- ☐ 4- ☐ 5- ☐ 6- ☐ 7- ☐ 8- Não se aplica ☐ 9- Sem informação	COMPLEMENTAR 7 ☐ 1- ☐ 2- ☐ 3- ☐ 4- ☐ 5- ☐ 6- ☐ 7- ☐ 8- Não se aplica ☐ 9- Sem informação	DATA COMPLEMENTAR 1 ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
			DATA COMPLEMENTAR 2 ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
			DATA COMPLEMENTAR 3 ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

--	--	--	--	--	--	--

[illegible]

Nº do Tumor	Data do 1º diagnóstico	Localização do Tumor Primário	Tipo Histológico

Segmento	Data Identificação Evento	Data Última Informação	Fonte da Informação	Estado da Obra	Qualidade de Tratamento Subsequente	Recidiva	Novas Metástases e Distância	Data Recidiva/Metástase	Código Registrado
1º Ano	Obs.								
2º Ano	Obs.								
3º Ano	Obs.								
4º Ano	Obs.								
5º Ano	Obs.								
7º Ano	Obs.								
10º Ano	Obs.								
15º Ano	Obs.								
20º Ano	Obs.								

ANEXO C - NORMAS DE SUBMISSÃO PARA O ARTIGO 1 REVISTA AMERICAN JOURNAL OF HOSPICE AND PALLIATIVE MEDICINE

Intended for healthcare professionals

Sage Journals

American Journal of Hospice and Palliative Medicine®

Impact

Factor: 1.5

5-Year

Impact

Factor: 2.0

Submission guidelines

Submit manuscript

Please read the guidelines in full before submitting your manuscript. Manuscripts not conforming to these guidelines may be returned.

This Journal is a member of the [Committee on Publication Ethics](#).

The Journal recommends that authors follow the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#) formulated by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Sage is committed to upholding the integrity of the academic record. We encourage authors to refer to the Committee on Publication Ethics' [International Standards for Authors](#) and view the [author responsibilities section](#) on the Sage Journal Author Gateway.

We also encourage you to familiarize yourself with our [Editorial Policies](#) and our [Publication Ethics Policies](#).

Sage Publishing disseminates high-quality research and engaged scholarship globally, and we are committed to diversity and inclusion in publishing. We encourage submissions and peer review from a diverse range of authors and reviewers from across all countries and backgrounds. [Read our diversity, equity, and inclusion pledge.](#)

There are no fees payable to submit or publish in this journal. Open access options are available – see below.

Please read the guidelines below then [submit your manuscript here](#).

Access: Subscription

Accepts preprints? Yes

Identity transparency: Single anonymized

There are no fees payable to submit or publish in this journal.

Figures submitted in color will be published in color in the online version of the journal at no cost. If you wish to have color figures in the printed version, the following fees apply: \$800 for the first image and \$200 for each additional image.

Optional open access publishing is available for a fee via the [Sage Choice program](#), and Open Access agreements, where authors can publish open access either discounted or free of charge depending on the agreement with Sage. Find out if your institution is participating by [visiting Open Access Agreements at Sage](#). Open Access agreement eligibility is determined by the corresponding author's affiliation matching an agreement at acceptance. For more information on Open Access publishing options at Sage please [visit Sage Open Access](#).

For information on funding body compliance, and depositing your article in repositories, please [visit Sage's Author Archiving and Re-Use Guidelines](#) and [Publishing Policies](#).

Open access fees do not cover page or color charges and are charged separately.

Your article must be within the scope of the journal and be of sufficient quality. If not, it will not be reviewed. Please read the journal's [Aims and Scope](#) to see if your article is appropriate.

The manuscript must be your original work, you must have the rights to the work, and you must have obtained and be able to supply all necessary permissions for the reproduction of any copyright works not owned by you, including figures, illustrations, tables, lengthy quotations, or other material previously published elsewhere.

Article types

AJHMP publishes original research (3,000 words), reviews (4,000 words), letters (1,500 words), invited commentaries and editorials (2,000 words). An abstract of 250 words should accompany each submission. A short list of 6-8 keywords should follow the abstract.

Clinical trial registration

The journal conforms to the [ICMJE requirement](#) that clinical trials are registered in a [WHO-approved public trials registry](#) at or before the time of first participant enrollment as a condition of consideration for publication. The trial registry name and URL, and registration number must be included at the end of the abstract.

Reporting guidelines

Your manuscript must follow the relevant [EQUATOR Network reporting guidelines](#), depending on the type of study. The [EQUATOR wizard](#) can help identify the appropriate guideline. You will need to upload the appropriate checklist with your submission.

Other resources can be found at [NLM's Research Reporting Guidelines and Initiatives](#).

If your research involves animals, you will be asked to confirm that you have carefully read and adhered to the [ARRIVE guidelines](#).

Formatting your manuscript

Accepted file types

The preferred format for your manuscript is Word. You do not need to follow a template, but please ensure your heading levels are clear, and the sections clearly defined.

The LaTeX files are also accepted. A LaTeX template is available on the [Sage Journal Author Gateway](#).

Your article title, keywords, and abstract all contribute to its position in search engine results, directly affecting the number of people who see your work. For details of what you can do to influence this, visit [How to help readers find your article online](#).

Title

Your manuscript's title should be concise, descriptive, unambiguous, accurate, and reflect the precise contents of the manuscript. A descriptive title that includes the topic of the manuscript makes an article more findable in the major indexing services.

Abstract

Please include a structured abstract of 250 words between the title and main body of your manuscript that concisely states the purpose of the research, major findings, and conclusions. If your research includes clinical trials, the trial registry name and URL, and registration number must be included at the end of the abstract. Submissions that do not meet this requirement will not be considered.

For clinical trials, the trial registry name and URL, and registration number must be included at the end of the abstract.

Keywords

Please include a minimum of 6-8 keywords, listed after the abstract. Keywords should be as specific as possible to the research topic.

Artwork, figures, and other graphics

For guidance on the preparation of illustrations, pictures, and graphs in electronic format, please read Sage's [artwork guidelines](#).

Figures supplied in color will appear in color online regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. If you have requested color reproduction in the print version, we will advise you of the costs on receipt of your accepted article.

Please ensure that you have obtained any necessary permission from copyright holders for reproducing any illustrations, tables, figures, or lengthy quotations previously published elsewhere. For further information including guidance on fair dealing for criticism and review, please see the [Frequently Asked Questions page](#) on the Sage Journal Author Gateway.

Acknowledgments

If you are including an Acknowledgements section, this will be published at the end of your article. The Acknowledgments section should include all contributors who do not meet the criteria for authorship. Per [ICMJE recommendations](#), it is best practice to obtain consent from non-author contributors who you are acknowledging in your manuscript.

Writing assistance and third party submissions: if you have received any writing or editing assistance from a third-party, for example a specialist communications company, this must be clearly stated in the Acknowledgements section and in the covering letter. Please see the [Sage Author Gateway](#) for what information to include in your Acknowledgements section. If your submission is being made on your behalf by someone who is not listed as an author, for example the third-party who provided writing/editing assistance, you must state this in the Acknowledgements and also in your covering letter. Please note that the journal editor reserves the right to not consider submissions made by a third party rather than by the author/s themselves.

Author contributions

You will be asked to list the contribution of each author as part of the submission process. Please include the Author Contributions heading within your submission after the Acknowledgements section. The information you give on submission will then show under the Author Contributions heading later at the proofing stage.

Statements and declarations

Please include a section with the heading 'Statements and Declarations' at the end of your submitted article, after the Acknowledgements section [and Author Contributions section if applicable] including each of the sub-headings listed below. If a declaration is not applicable to your submission, you must still include the heading and state 'Not applicable' underneath. Please note that you may be asked to justify why a declaration was not applicable to your submission by the Editorial Office.

Ethical considerations

Please include your ethics approval statements under this heading, even if you have already included ethics approval information in your methods section. If ethical approval was not required, you need to explicitly state this. You can find information on what to say in your ethical statements as well as example statements on our [Publication ethics and research integrity policies page](#).

All papers reporting studies involving human participants, human data or human tissue must state that the relevant Ethics Committee or Institutional Review Board approved the study, or waived the requirement for approval, providing the full name and institution of the review committee in addition to the approval number. If applicable, please also include this information in the Methods section of your manuscript.

Consent to participate

Please include any participant consent information under this heading and state whether informed consent to participate was written or verbal. If the requirement for informed consent to participate has been waived by the relevant Ethics Committee or Institutional Review Board (i.e. where it has been deemed that consent would be impossible or impracticable to obtain), please state this. If this is not applicable to your manuscript, please state ‘Not applicable’ in this section. More information and example statements can be found on our [Publication ethics and research integrity policies page](#).

Consent for publication

Submissions containing any data from an individual person (including individual details, images or videos) must include a statement confirming that informed consent for publication was provided by the participant(s) or a legally authorized representative. Non-essential identifying details should be omitted. Please do not submit the participant’s actual written informed consent with your article, as this in itself breaches the patient’s confidentiality. The Journal requests that you confirm to us, in writing, that you have obtained written informed consent to publish but the written consent itself should be held by the authors/investigators themselves, for example in a patient’s hospital record. The confirmatory letter may be uploaded with your submission as a separate file in addition to the statement confirming that consent to publish was obtained within the manuscript text. If this is not applicable to your manuscript, please state ‘Not applicable’ in this section.

Declaration of conflicting interest

The journal requires a declaration of conflicting interests from all authors so that a statement can be included in your article. For guidance on conflict of interest statements, see our [policy on conflicting interest declarations](#) and the [ICMJE recommendations](#).

If no conflict exists, your statement should read: ‘The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article’.

Funding statement

All articles need to include a funding statement, under a separate heading, even if you did not receive funding. You’ll find guidance and examples on our [Funding](#) page.

Data availability

The Journal is committed to facilitating openness, transparency and reproducibility of research, and has the following research data sharing policy. For more information, including FAQs please [visit the Sage Research Data policy pages](#).

Subject to appropriate ethical and legal considerations, authors are encouraged to:

- Share your research data in a relevant public data repository
- Include a data availability statement linking to your data. If it is not possible to share your data, use the statement to confirm why it cannot be shared.
- Cite this data in your research

Reference style and citations

The journal follows the AMA Manual of Style. [View the AMA Manual of Style](#) to ensure your manuscript conforms.

Every in-text citation must have a corresponding citation in the reference list and vice versa. Corresponding citations must have identical spelling and year.

Authors should update any references to preprints when a peer reviewed version is made available, to cite the published research. Citations to preprints are otherwise discouraged.

Supplemental material

This Journal can host additional materials online (e.g. datasets, podcasts, videos, images etc.) alongside the full text of the article. Your supplemental material must be one of our accepted file types. For that list and more information please refer to our [guidelines on submitting supplemental files](#).

English language editing services

Authors seeking assistance with English language editing, translation, or figure and manuscript formatting to fit the journal's specifications should consider using Sage Author Services. Visit [Sage Author Services](#) for further information.

As part of the submission process you will need to confirm that this is your original work, that you have the rights in the work, that this is for first publication in this Journal, that it is not being considered for/has not already been published elsewhere, and that you have obtained and can supply all necessary permissions for the reproduction of any copyright works not owned by you.

Please see our [guidelines on prior publication](#) and note that the journal may accept submissions of manuscripts that have been posted on preprint servers.

Preprints

The journal will consider submissions of manuscripts that have been posted on preprint servers.

Please enter the preprint DOI in the designated field when submitting your manuscript. We advise that you inform the Journal Editorial office about your posted preprint at submission.

Note that you should not post an updated version of your manuscript on a preprint server while it is being peer reviewed.

[Learn more about our preprint policy.](#)

Submission site

[Submit your manuscript online via Sage Track.](#)

IMPORTANT: Please check whether you already have an account in Sage Track before trying to create a new one. If you have reviewed or authored for the journal in the past year it is likely that you will have had an account created. For further guidance on submitting your manuscript online please visit [ScholarOne Online Help](#).

Manuscripts should only be submitted with the consent of all contributing authors. The individual responsible for submitting the manuscript should carefully check that all those whose work contributed to the manuscript are listed as authors.

Ensure you upload all relevant manuscript files, including any additional supplemental files (including reporting guidelines where relevant).

Authorship

Please [view our authorship policies](#), which includes information on criteria for authorship, who should be the corresponding author and more.

Please note that AI chatbots, for example ChatGPT, should not be listed as authors. For more information see the [policy on Use of ChatGPT and generative AI tools](#).

Files

- Cover letter. To help the Editor in their preliminary evaluation, please indicate why you think the manuscript suitable for publication.
- Title Page with all required identifying information as laid out in Preparing your manuscript for submission (above). This will not be sent to the peer reviewers.
- Your manuscript, properly formatted according to all stipulations above, and within the scope of the journal.
- Figures and images.
 - All figures must be numbered consecutively in the order in which they appear in the text – they will appear in the published article in the order they are numbered.

- Figure resolution is 300dpi. [More information on figure/image preparation can be found here.](#)
- Supplemental material. This journal can host additional materials online (e.g. datasets, podcasts, videos, images, etc) alongside the full-text of the article. Your supplemental material must be one of our accepted file types. For that list and more information please refer to our [guidelines on submitting supplemental files](#).

Other information required for submission

- ORCID ID of the submitting author.
 - It is strongly encouraged that all co-authors ensure their ORCID IDs are linked to their accounts in the submission system prior to article acceptance, as this is the only way to have their ORCID ID present on the published article. ORCID IDs cannot be added to manuscripts after acceptance/publication. Please note that each co-author must log in to the submission system to add their own ORCID ID to their account. To add an ORCID ID, edit your account, click the link when prompted, and sign into your ORCID account to validate your ID. You will then be redirected back to the submission system and your ORCID ID will become part of your accepted publication's metadata.
 - [Please create an ORCID ID](#) if you do not already have one or visit our [ORCID homepage](#) to learn more.
- Complete list of authors, with their institutional affiliations.
 - The author information you enter at submission must exactly match what is included on your manuscript and/or title page, including full names, academic affiliations, and corresponding author contact details.
 - The listed affiliation should be the institution where the research was conducted. If an author has moved to a new institution since completing the research, the new affiliation can be included in a note at the end of the manuscript.
 - All listed authors must meet the criteria for authorship (above).
 - All persons eligible for authorship must be included at the time of submission.
 - All authors must have given consent for the manuscript to be submitted in its current form.
- Keywords: During submission, you may be asked to select or enter keywords for your manuscript. These keywords are used to match appropriate reviewers to your manuscript.
- The number of figures, tables, and words in your manuscript.
- Funder information: Name, grant/award number.
- You may be required to enter your declaration of conflicting interest as part of the submission process, in addition to listing it on your manuscript and/or title page. Please have it on hand.
- If you have posted your manuscript to a preprint server, you will be asked to supply the DOI (this does not prohibit submission, but no changes should be made to the preprint version while your manuscript is under evaluation in this journal). Please see our guidelines on [prior publication](#). If the article is accepted for publication, the author may re-use their work according to the journal's author archiving policy. If your

manuscript is accepted, you must include a link in your preprint to the final version of your published article.

The following summary describes the peer review process for this journal:

Identity transparency: Single Anonymized

Reviewer interacts with: Editor

Review information published: None

Your manuscript will undergo an initial evaluation. If it does not conform to the requirements laid out in these guidelines, it will be returned to you for amendments prior to peer review. Manuscripts may be desk rejected without peer review at this point if they are out of scope for the journal or otherwise unsuitable.

After passing the initial evaluation, your manuscript will then be peer reviewed. You can log in at any time to check the status of your manuscript. We will notify you when a decision has been reached.

AJHMP adheres to an anonymized peer review process in which the reviewer's name is routinely withheld from the author unless the reviewer requests a preference for their identity to be revealed. Two independent reviews are required for a manuscript to reach a Revise or Accept decision.

To ensure the integrity of the peer review process we assign reviewers and cannot accept author recommendations.

All manuscripts are reviewed as rapidly as possible, while maintaining rigor. Reviewers make comments to the author and recommendations to the Editor who then makes the final decision on all manuscripts, including those appearing in a special issue or special collection. The Editor or members of the Editorial Board may occasionally submit their own manuscripts for possible publication in the Journal. In these cases, the peer review process will be managed by alternative members of the Board and the submitting Editor/Board member will have no involvement in the decision-making process.

[Read Sage's complete peer review policy.](#)

Plagiarism

The journal and Sage take issues of copyright infringement, plagiarism or other breaches of best practice in publication very seriously. [Please read Sage's complete policy on plagiarism and the actions we may take.](#)

Contributor's Publishing Agreement

Before publication, we require the author as the rights holder to sign a Journal Contributor's Publishing Agreement. Sage's Journal Contributor's Publishing Agreement is an exclusive license agreement which means that the author retains copyright in the work but grants Sage the sole and exclusive right and license to publish for the full legal term of copyright. Exceptions may exist where an assignment of copyright is required or preferred by a

proprietor other than Sage. In this case copyright in the work will be assigned from the author to the society. For more information please visit the [Sage Journal Author Gateway](#).

Preprints

If your manuscript was posted on a preprint server prior to acceptance, you must include a link in your preprint to the final published version of your published article.

Production

Your Sage Production Editor will keep you informed as to your article's progress throughout the production process. Proofs will be made available to the corresponding author via our editing portal, Sage Edit, or by email, and should be returned promptly to avoid delaying publication. Authors are reminded to check their proofs carefully to confirm that all author information, including names, affiliations, sequence, and contact details are correct, and that Funding and Conflict of Interest statements, if any, are accurate. This is the final opportunity to make changes to your manuscript. Further corrections will not be possible after publication. Changes to the author list are not permitted at this stage.

Publication

OnlineFirst publication: This enables us to publish final articles online immediately, without waiting for assignment to a future issue of the Journal. This usually significantly reduces publication lead time. Visit the [Sage Journals help page for more details](#), including how to cite OnlineFirst articles.

Access to your published article: We provide you with online access to your published article. The online access link is provided to the corresponding author for sharing with their co-authors.

Promoting your article

Publication is not the end of the process. Between us, we can ensure that your article is found, read, downloaded and cited as widely as possible. Many of the most effective tactics are those you can do quickly and easily to your network of contacts and peers. Visit the [Promote Your Article](#) page on the Sage Journal Author Gateway for numerous resources to help you promote your work.

The Sage Journal Author Gateway has some general advice on [how to get published](#), plus links to further resources. [Sage Author Services](#) also offers authors a variety of ways to improve and enhance your article including English language editing, plagiarism detection, and video abstract and infographic preparation.

If you have any questions about publishing with Sage, please visit the [Sage Journals Solutions Portal](#).

You can view our [complaints and appeals procedure](#).

APENDICE

APENDICE 1 - Formulário de Registro de Caso (CRF)

1. Identificação do Paciente

Nome completo do paciente	Resposta:
Data de nascimento	Resposta:
Sexo	Códigos: 1- Masculino, 2- Feminino
Raça/Cor da pele	Códigos: 1- Branca, 2- Preta, 3- Amarela, 4- Parda, 5- Indígena, 9- Sem informação
Escolaridade na época da matrícula	Códigos: 1- Nenhuma, 2- Fundamental incompleto, 3- Fundamental completo, 4- Nível médio, 5- Nível superior incompleto, 6- Nível superior completo, 9- Sem informação
Ocupação principal	Resposta:
Número do prontuário hospitalar	Resposta:
Procedência (Código do IBGE)	Resposta:

2. Caracterização do Diagnóstico

Data da primeira consulta no hospital	Resposta:
Data do primeiro diagnóstico do tumor	Resposta:
Diagnóstico e tratamento anteriores	Códigos: 1- Sem diag./Sem trat., 2- Com diag./Sem trat., 3- Com diag./Com trat., 4- Outros, 9- Sem informação
Base mais importante para o diagnóstico do tumor	Códigos: 1- Clínica, 2- Pesquisa clínica, 3- Exame por imagem, 4- Marcadores tumorais, 5- Citologia, 6- Histologia da metástase, 7- Histologia do tumor primário, 9- Sem informação
TNM (Estadiamento)	Resposta:

3. Dados Clínicos

Data do início do tratamento	Resposta:
Tipo de quimioterapia	Códigos: 1- Agente único, 2- Agente combinado
Regime de quimioterapia	Resposta: 1- Cisplatina semanal 2 - Carboplatina semanal 3 - Cisplatina ou Carboplatina + Paclitaxel a cada 21 dias 4 - Gencitabina
Data do início da quimioterapia	Resposta:
Data da mudança do protocolo quimioterápico	Resposta:
Estado funcional (ECOG/KPS)	Códigos: 0- Assintomático, 1- Sintomas leves, 2- Sintomas moderados, 3- Incapaz de realizar atividades diárias, 4- Totalmente incapacitado
Índice de massa corporal (IMC)	Códigos: 1- Abaixo do peso (<18.5), 2- Peso normal (18.5-24.9), 3- Sobrepeso (25.0-29.9), 4- Obesidade grau 1 (30.0-34.9), 5- Obesidade grau 2 (35.0-39.9), 6- Obesidade grau 3 (≥40.0)
Índice de Comorbidade de Charlson	Códigos: 1- Doença cardíaca congestiva, 2- Doença vascular periférica, 3- Doença pulmonar crônica, 4- Diabetes sem complicações, 5- Doença renal crônica, 6- Doença hepática, 7- Câncer, 8- Demência, 9- Doença cerebrovascular, 10- Diabetes com complicações, 11- Doença do tecido conectivo, 12- Úlcera péptica, 13- Doença hepática moderada ou grave, 14- Leucemia, 15- Linfoma, 16- Tumor sólido metastático, 17- AIDS
Procedimentos adicionais realizados	Resposta:
Principais sintomas na última internação	Resposta:
Alterações laboratoriais relevantes	Códigos: 1- Alterações hematológicas, 2- Alterações eletrolíticas, 3- Alterações metabólicas, 4- Alterações infecciosas/inflamatórias, 5- Disfunções orgânicas

4. Desfecho

Local do óbito	Resposta:
Data do óbito	Resposta:
Data do último acompanhamento	Resposta:

5. Caracterização do Tumor

Localização do tumor primário	Resposta:
Tipo histológico do tumor primário	Resposta:
Localização de metástase à distância	Resposta:
TNM (Estadiamento)	Resposta:

6. Hábitos e Vida

Histórico Familiar de Câncer	Códigos: 1- Sim, 2- Não, 9- Sem informação
Histórico de Consumo de Bebida Alcoólica	Códigos: 1- Nunca, 2- Ex-consumidor, 3- Sim, 4- Não avaliado, 8- Não se aplica, 9- Sem informação
Histórico de Consumo de Tabaco	Códigos: 1- Nunca, 2- Ex-consumidor, 3- Sim, 4- Não avaliado, 8- Não se aplica, 9- Sem informação