



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

THAÍS DE MORAIS SIQUEIRA

AVALIAÇÃO DA ESTENOSE VAGINAL E DOS MÚSCULOS DO ASSOALHO
PÉLVICO DE MULHERES COM CÂNCER DO COLO OU ENDOMÉTRIO PÓS-
RADIOTERAPIA PÉLVICA: ESTUDO TRANSVERSAL

*ASSESSMENT OF VAGINAL STENOSIS AND PELVIC FLOOR MUSCLES OF
WOMEN WITH CERVICAL OR ENDOMETRIAL CANCER AFTER PELVIC
RADIOTHERAPY: A CROSS-SECTIONAL STUDY*

CAMPINAS

2020

THAÍS DE MORAIS SIQUEIRA

AVALIAÇÃO DA ESTENOSE VAGINAL E DOS MÚSCULOS DO ASSOALHO
PÉLVICO DE MULHERES COM CÂNCER DO COLO OU ENDOMÉTRIO PÓS-
RADIOTERAPIA PÉLVICA: ESTUDO TRANSVERSAL

*ASSESSMENT OF VAGINAL STENOSIS AND PELVIC FLOOR MUSCLES OF
WOMEN WITH CERVICAL OR ENDOMETRIAL CANCER AFTER PELVIC
RADIOTHERAPY: A CROSS-SECTIONAL STUDY*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Mestra em Ciências da Saúde, na área de
concentração Fisiopatologia Ginecológica.

*Dissertation presented to the Post-Graduation Program in
Tocogynecology of the Faculty of Medical Sciences of the State
University of Campinas as part of the requirements for obtaining the
title of Master in Health Sciences, in the area of Gynecological
Pathophysiology.*

ORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR LUIZ GUSTAVO OLIVEIRA BRITO
COORIENTADORA: PROFESSORA DOUTORA SOPHIE FRANÇOISE
MAURICETTE DERCHAIN

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA THAÍS DE MORAIS SIQUEIRA, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. LUIZ GUSTAVO OLIVEIRA BRITO.

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Si75a Siqueira, Thaís de Moraes, 1994-
Avaliação da estenose vaginal e dos músculos do assoalho pélvico de mulheres com câncer do colo ou endométrio pós-radioterapia pélvica : estudo transversal / Thaís de Moraes Siqueira. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Luiz Gustavo Oliveira Brito.
Coorientador: Sophie Françoise Mauricette Derchain.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Constrição patológica. 2. Vagina. 3. Diafragma da pelve. 4. Neoplasias do colo do útero. 5. Neoplasias do endométrio. 6. Radioterapia. I. Brito, Luiz Gustavo Oliveira, 1980-. II. Derchain, Sophie Françoise Mauricette, 1959-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Assessment of vaginal stenosis and pelvic floor muscles of women with cervical or endometrial cancer after pelvic radiotherapy : a cross-sectional study

Palavras-chave em inglês:

Constriction, Pathologic

Vagina

Pelvic floor

Uterine cervical neoplasms

Endometrial neoplasms

Radiotherapy

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Luiz Gustavo Oliveira Brito [Orientador]

Luís Otávio Zanatta Sarian

Cristine Homsy Jorge Ferreira

Data de defesa: 13-10-2020

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-6625-5650>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1345092582564053>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

THAÍS DE MORAIS SIQUEIRA

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ GUSTAVO OLIVEIRA BRITO

**COORIENTADORA: PROFA. DRA. SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE
DERCHAIN**

MEMBROS:

1. PROF. DR. LUIZ GUSTAVO OLIVEIRA BRITO

2. PROF. DR. LUÍS OTÁVIO ZANATTA SARIAN

3. PROFA. DRA. CRISTINE HOMSI JORGE FERREIRA

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 13/10/2020

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, **Daniela e Rodolfo**,
que estiveram sempre presentes, oferecendo apoio, carinho e amor incondicional.*

*À minha avó **Vera**,
pelas sábias palavras nos momentos difíceis, por sempre me incentivar a lutar e a
nunca desistir dos meus sonhos.*

*Ao meu companheiro **Vinicius**,
por toda sua compreensão, carinho, apoio e incentivo para que eu pudesse vencer
mais esta etapa.*

AGRADECIMENTOS

À **Deus** primeiramente, sem o qual nada disto seria possível.

Ao meu querido orientador **Prof. Dr. Luiz Gustavo Oliveira Brito**, pelas orientações, apoio, paciência e ensinamentos.

À minha querida coorientadora **Profa. Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain**, pelas orientações, apoio, paciência e ensinamentos.

À **Andréa Marques** e à **Marcela Ponzio Pinto e Silva**, chefe do Serviço de Fisioterapia Aplicada à Saúde da Mulher pelo carinho e incentivo.

Ao **Prof. Dr. Rodrigo Menezes Jales** e à querida colega **Natália Martinho**, pela paciência e ensinamentos.

À **Dra. Jumara Martins**, pela atenção e auxílio.

À minha grande amiga e companheira desta jornada, **Amanda Reis**.

Às queridas **Camila Araújo, Maria Augusta Heim, Glauca Varella e Anna Lygia Lunardi** por todo auxílio e companheirismo nesta trajetória.

Ao estatístico **Helymar Machado**, pela atenção e solicitude.

A todo pessoal do Serviço de **Fisioterapia, Ginecologia, Oncologia, serviço de imagem, SAME e da recepção** do hospital.

À todas as **mulheres** que dedicaram o seu tempo e aceitaram participar deste trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível superior – Brasil (**CAPES**) – Código de Financiamento 001, pelo apoio financeiro.

EPÍGRAFE

*“Disciplina é a ponte que liga nossos sonhos
às nossas realizações.”*

Pat Tillman

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer do colo do útero (CC) e o câncer do endométrio (CE) são neoplasias ginecológicas malignas muito frequentes no mundo. A radioterapia (RT) é uma das opções de tratamento com risco de complicações, como a estenose vaginal (EV) e alterações funcionais dos músculos do assoalho pélvico (MAP), que podem levar à disfunção sexual e prejuízo na qualidade de vida (QV) dessas mulheres. **OBJETIVOS:** Avaliar a prevalência da EV, medidas vaginais, risco para disfunção sexual, QV e função dos MAP de mulheres com CC ou CE submetidas à RT pélvica. **METODOLOGIA:** Estudo transversal. Após anamnese e revisão do prontuário foi aplicado o *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0* (CTCAE v5.0) para graduação da EV, Índice da Função Sexual Feminina (FSFI) para avaliar a disfunção sexual e a versão abreviada do questionário da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-BREF) para avaliar a QV. A seguir foi realizado exame ginecológico para avaliação da força dos MAP, graduada pela Escala de Oxford Modificada, e do comprimento e diâmetro vaginais, mensurados com cilindros de acrílico. Por último foi realizado ultrassom translabial quadri-dimensional (USTL 4D) para avaliação dos MAP por imagem. Foi adotado um nível de significância de 5%. **RESULTADOS:** Foram apresentados na forma de dois artigos; o primeiro incluiu 130 e o segundo 64 mulheres com CC ou CE. No primeiro estudo, a EV foi reportada por 79% das pacientes com CC e por 67% daquelas com CE. O comprimento vaginal não apresentou diferença entre os grupos ($p=0.072$), mas o diâmetro vaginal mostrou-se significativamente maior nas mulheres com CE ($p=0.047$). A disfunção sexual esteve presente na maioria da população, tanto para CC quanto para CE (88% vs 91%; $p=0.598$). Na QV não houve diferença entre os grupos. No segundo estudo, quando avaliadas pela palpação digital, não houve diferença significativa na força dos MAP entre mulheres com CC e CE ($p=0.747$). Mas quando avaliadas pelo USTL 4D, as mulheres com CC apresentaram maior espessamento da porção inferior esquerda ($p=0.039$) e direita ($p=0.014$) do músculo puborretal durante a contração dos MAP. Mulheres que terminaram a RT há menos de 60 meses, apresentaram maior espessamento da porção superior esquerda ($p=0.029$) e direita ($p=0.013$) do músculo puborretal durante a contração muscular; aquelas com estágio 1 do câncer apresentaram maior estreitamento da distância entre a sínfise púbica e o levantador do ânus ($p=0.028$) e aquelas com menor tempo

de menopausa apresentaram maior espessamento da porção superior esquerda ($p=0.007$) e direita ($p=0.002$) do músculo puborretal durante a contração muscular, demonstrando melhor função dos MAP. **CONCLUSÃO:** A prevalência de EV e o risco para disfunção sexual foi elevado nas mulheres com CC e CE. O comprimento vaginal não mostrou diferença, mas o diâmetro vaginal foi significativamente maior nas mulheres com CE. Na QV não houve diferença entre os grupos. Quando avaliadas pela palpação digital, não houve diferença na força dos MAP entre as mulheres com CC e CE, mas quando avaliadas pelo USTL 4D houve melhor função dos MAP na variável espessura do músculo puborretal nas mulheres com CC.

Palavras-chave: Constrição patológica. Vagina. Diafragma da pelve. Neoplasias do colo do útero. Neoplasias do endométrio. Radioterapia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cervical cancer (CC) and endometrial cancer (EC) are very common gynecological malignancies in the worldwide. Radiotherapy (RT) is one of the treatment options with risk of complications, such as vaginal stenosis (VS) and functional changes in pelvic floor muscles (PFM), that can lead to sexual dysfunction and impairs in the quality of life (QOL) of these women. **OBJECTIVES:** Assess the prevalence of VS, vaginal measurements, risk for sexual dysfunction, QOL and PFM function of women with CC or EC submitted to pelvic RT. **METHODOLOGY:** Cross-sectional study. After anamnesis and medical record review, the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE v5.0) was applied for VS graduation, the Female Sexual Function Index (FSFI) to assess sexual dysfunction and the shortened version of the World Health Organization (WHOQOL-BREF) questionnaire to assess QOL. Next, a gynecological examination was performed to assess PFM strength, graduated through the Modified Oxford Scale, and vaginal length and diameter were measured with acrylic cylinders. Finally, a four-dimensional translabial ultrasound (4D TLUS) was performed to assess PFM by image. A significance level of 5% was adopted. **RESULTS:** Were presented in form of two articles; the first included 130 and the second 64 women with CC or EC. In the first study, VS was reported by 79% of CC patients and by 67% of EC women. Vaginal length did not show difference between groups ($p=0.072$), but vaginal diameter was significantly higher in EC women ($p=0.047$). Sexual dysfunction was present in most of the study population, both for CC and EC (88% vs 91%; $p=0.598$). In QOL there was no difference between groups. In the second study, when assessed by digital palpation, there was no significant difference in PFM strength between CC and EC women ($p=0.747$). However, when assessed by 4D TLUS, CC women presented greater thickening of left ($p=0.039$) and right ($p=0.014$) lower portion of puborectalis muscle during PFM contraction. Women who finished RT less than 60 months ago presented higher thickening of left ($p=0.029$) and right ($p=0.013$) upper portion of puborectalis muscle during muscle contraction; those with stage 1 of cancer had greater narrowing of the distance between pubic symphysis to levator ani ($p=0.028$) and those with shorter menopause time presented higher thickening of left ($p=0.007$) and right ($p=0.002$) upper portion of puborectalis muscle during muscle contraction, demonstrating better PFM function. **CONCLUSION:** The

prevalence of VS and the risk for sexual dysfunction were high in CC and EC women. Vaginal length did not show difference, but vaginal diameter was significantly higher in EC women. In QOL there was no difference between groups. When assessed by digital palpation, there was no difference in PFM strength between women with CC and EC, but when assessed by 4D TLUS, there was a better PFM function in the variable thickness of puborectalis muscle in CC women.

Keywords: Constriction, Pathologic. Vagina. Pelvic Floor. Uterine cervical neoplasms. Endometrial neoplasms. Radiotherapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Imagens sagitais de ressonância magnética T2 da pelve.....	19
Figura 2 – Músculos do Assoalho Pélvico.....	22
Figura 3 – Plano médio sagital.....	24
Figura 4 – Plano axial.....	25
Figura 5 – Cilindros de acrílico.....	34
Figura 6 – Posição do transdutor.....	35
Figura 7 – Variáveis ultrassonográficas no plano médio sagital.....	36
Figura 8 – Variáveis ultrassonográficas no plano axial.....	37
Figura 9 – Distensibilidade do músculo puborretal.....	38
Figura 10 – Avulsão completa.....	39
Figura 11 – Avulsão parcial bilateral.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D - Bidimensional

3D - Tridimensional

4D - Quadridimensional

CAISM - Centro de Atenção Integrada à Saúde da Mulher

CC - Câncer do colo do útero

CE - Câncer de endométrio

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CTCAE 5.0 - *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0*

DTG - Departamento de Tocoginecologia

EV - Estenose Vaginal

FCM - Faculdade de Ciências Médicas

FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

FSFI - *Female Sexual Function Index*

IMC - Índice de Massa Corporal

MAP - Músculos do Assoalho Pélvico

QV - Qualidade de vida

RT - Radioterapia

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TH - Terapia Hormonal

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

USTL - Ultrassom translabial

WHOQOL-BREF - Versão abreviada do questionário da Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. OBJETIVOS.....	26
2.1. Objetivo Geral.....	26
2.2. Objetivos Específicos.....	26
3. METODOLOGIA.....	27
4. RESULTADOS.....	43
Artigo 1 - Vaginal stenosis in women with cervical or endometrial cancer after pelvic radiotherapy: a cross-sectional study of vaginal measurements, risk for sexual dysfunction and quality of life.....	44
Artigo 2 - Pelvic floor muscles function assessment by digital palpation and translabial ultrasound of women with cervical or endometrial cancer after pelvic radiotherapy: a cross-sectional study.....	78
5. DISCUSSÃO GERAL.....	108
6. CONCLUSÃO.....	111
7. REFERÊNCIAS.....	112
8. APÊNDICES.....	116
Apêndice 1 – Lista de Verificação.....	116
Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	117
Apêndice 3 – Ficha de coleta de dados.....	120
9. ANEXOS.....	124
Anexo 1 – <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE v5.0)</i>	124
Anexo 2 – Índice da Função Sexual Feminina (FSFI).....	125
Anexo 3 - Versão abreviada do questionário da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-BREF).....	131
Anexo 4 – Escala de Oxford Modificada.....	137

Anexo 5 – Aprovação da Comissão de Pesquisa DTG / CAISM / UNICAMP..	138
Anexo 6 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP.....	141

1. INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CC) e o câncer do endométrio (CE) são neoplasias ginecológicas malignas muito prevalentes no mundo. O CC é o quarto mais incidente entre as mulheres no mundo, com uma estimativa de 570 mil casos novos, representando 3,2% de todos os cânceres (15,1/100mil mulheres). A mortalidade por CC no Brasil em 2017 foi de 6.385 óbitos e a taxa bruta de mortalidade foi de 6,17/100 mil. Estimam-se 16.590 casos novos para cada ano no triênio 2020-2022 de CC para o Brasil (15,43 casos/100 mil mulheres), sendo o terceiro mais incidente no país. Já o CE, é o sexto mais incidente entre as mulheres no mundo, com uma estimativa de 370 mil casos novos (9,9/100 mil mulheres). A mortalidade por CE no Brasil em 2017 foi de 1.827 óbitos e a taxa bruta de mortalidade foi de 1,77/100 mil. Estimam-se 6.540 novos casos para cada ano no triênio 2020-2022 de câncer do corpo do útero para o Brasil (6,07 casos/100 mil mulheres), sendo o oitavo mais incidente no país (1-3).

Menos de 25% dos casos de CC se apresenta em estádios iniciais (Ia-Ib1), nos quais a histerectomia radical com linfadenectomia pélvica será o tratamento preferencial. Em casos selecionados com invasão angiolinfática, invasão linfonodal ou comprometimento das margens cirúrgicas, será indicada a teleterapia e braquiterapia em esquema de quimioradiosensibilização com platina semanal adjuvante. Quando detectados em estádios avançados (Ib2-IIIb) as mulheres são tratadas com quimioradiosensibilização (4). Em relação ao CE, mais de 70% dos casos são detectados em estádios iniciais. O tratamento padrão consiste numa histerectomia total com salpingooforectomia bilateral, associado à linfadenectomia pélvica e/ou paraaórtica em casos selecionados. A seguir, dependendo dos fatores prognósticos como invasão miometrial, grau de diferenciação e comprometimento linfonodal as mulheres serão submetidas à radioterapia (RT) adjuvante. Quando detectado em estádios avançados, as mulheres são tratadas com RT seguida de histerectomia. Eventualmente, a depender do tipo e grau histológico, a quimioterapia ou a hormonioterapia poderão ser utilizadas (5).

Grion et al. (2016) em um estudo piloto avaliaram a função sexual e qualidade de vida (QV) antes da RT de 80 mulheres com CC. A sexualidade foi avaliada pelo

Índice de Função Sexual Feminina (FSFI) e a QV através da versão abreviada do questionário da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL-BREF). Em relação à atividade sexual, 30% das mulheres relataram estar sexualmente ativa nos últimos três meses. A média total do escore do FSFI foi baixa, representando uma grande proporção de disfunção sexual. Os eventos adversos mais relatados durante a relação sexual foram sangramento por 41,7% das entrevistadas, falta de prazer por 33,3%, dispareunia por 25% e secura vaginal por 16,7%. Já a QV foi significativamente pior nas mulheres com estágio clínico avançado, em uso de qualquer medicação crônica e que não foram submetidas à cirurgia para o câncer. Enquanto, maior renda familiar, maior tempo de escolaridade e não fumar foram significativamente associados com uma melhor QV. Os autores concluíram que um terço das mulheres com CC eram sexualmente ativas antes da RT, porém, com disfunção sexual associada, sendo os fatores relacionados ao câncer seus principais responsáveis. Em contrapartida, a QV foi influenciada não só pelos fatores relacionados à doença, mas também pelos hábitos de vida, comorbidades e características sociodemográficas (6).

A RT é uma modalidade de tratamento do câncer que utiliza feixes de alta energia com radiações eletromagnéticas ionizantes. Esta radiação pode induzir alterações nos tecidos e nas células, como na membrana plasmática e no DNA nuclear, sendo que estas células expostas à radiação ionizante sofrerão lesões por estresse oxidativo, chamado de efeito direto da radiação. Já o efeito indireto ocorre pela formação de radicais livres a partir da ionização das moléculas de água. No entanto, tanto o efeito direto como o indireto, inibem o DNA de cumprir sua função (7). A RT pode ser realizada localmente com braquiterapia ou locoregionalmente com teleterapia. A teleterapia é administrada por uma fonte externa de radiação, no qual há uma distância entre o aparelho e o corpo da paciente e geralmente utiliza-se uma unidade de cobalto, fornecendo raios gama de alta energia ou um acelerador linear, fornecendo raios X ou elétrons de alta energia. Já a braquiterapia, também chamada de RT interna, é administrada através do uso de fontes radioativas seladas, através de aplicadores intracavitários, intraluminais ou intersticiais, ou seja, o aparelho localiza-se em contato mais próximo com o tumor (7, 8).

As toxicidades agudas da RT são definidas como uma reação inflamatória aguda à radiação, podendo ocorrer durante, imediatamente após ou nos três primeiros meses após término da RT, sendo elas: hematológicas, gastrointestinais, geniturinárias, dermatológicas e neurológicas. Já as toxicidades tardias, são uma condição progressiva e consideradas como a principal fonte de morbidade para os sobreviventes do câncer, podendo ocorrer normalmente entre 6 meses e 3 anos do término da RT; entretanto, há relatos de que podem ocorrer até três décadas após o fim do tratamento. São elas: disfunções urinárias, fecais, sexuais, estenoses, necroses, fissuras, aderências, atrofia e fibroses (7, 9).

Portanto, apesar de resultar em boas taxas de controle da doença, a RT não é isenta de complicações. O volume tumoral, estágio da doença, condições clínicas da paciente, extensão da RT, a dose e técnica utilizadas podem aumentar a prevalência das complicações gastrointestinais, cutâneas, vesicais e genitais (10). Entre as complicações genitais, destaca-se a estenose vaginal (EV) como uma das toxicidades mais comuns após RT pélvica, que consiste no estreitamento e/ou encurtamento do canal vaginal (Figura 1), ocorrendo mais comumente no primeiro ano após término da RT e podendo aumentar gradualmente com o tempo (11). A EV secundária à RT se justifica pela exposição da mucosa, endotélio e fibroblastos vaginais à irradiação, que pode causar obliteração de pequenos vasos e hipóxia tecidual. Como consequência das aderências e fibrose dos tecidos perivaginais, pode haver atrofia, diminuição da lubrificação, elasticidade e tamanho da vagina. A isso se soma a deficiência estrogênica decorrente da irradiação ovariana. Além de dificultar o seguimento e o exame ginecológico, essas sequelas podem estar associadas à dispareunia e outras disfunções sexuais com impacto negativo na QV (12-14).

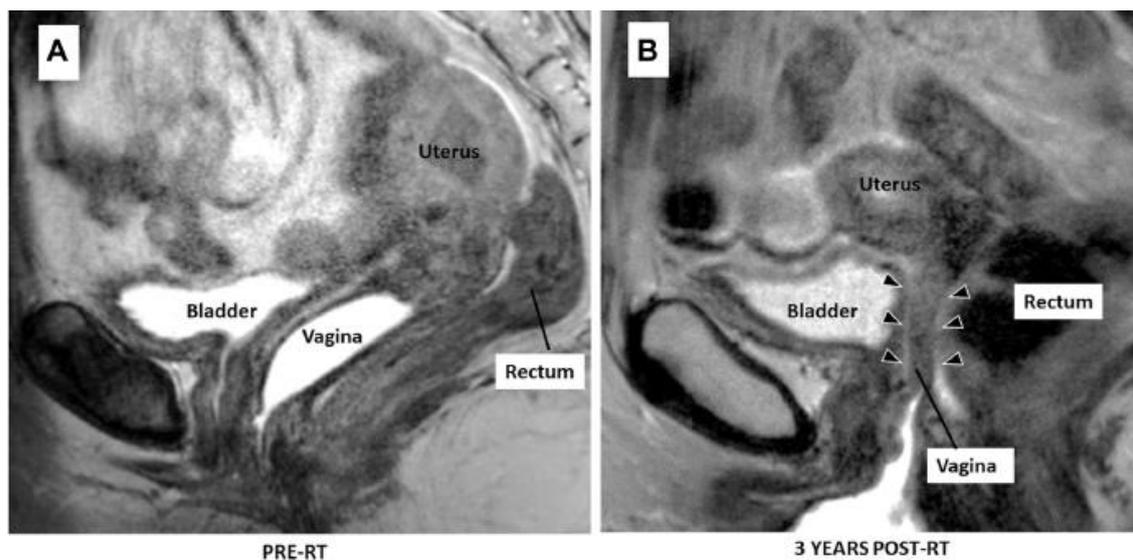


Figura 1. Imagens sagitais de ressonância magnética T2 da pelve de uma mulher na pós-menopausa com CC localmente avançado antes (A) e após (B) a braquiterapia definitiva.

FONTE: DAMAST ET AL., 2019.

Uma revisão de literatura mostrou uma incidência variando de 1,2% a 88% de EV em mulheres com CC ou CE após teleterapia e/ou braquiterapia com ou sem cirurgia associada. Dos 11 artigos incluídos nesta revisão, três não especificaram a forma de avaliação da EV; sete utilizaram exame ginecológico, associado a diversos métodos para sua classificação; e um utilizou imagem radiológica. Os autores concluíram que uma das principais dificuldades na identificação correta da incidência da EV é a falta de um consenso do melhor método para o seu diagnóstico e classificação (15).

Nunns et al. (2000) realizaram uma revisão retrospectiva dos efeitos colaterais e possíveis complicações dos tratamentos oncológicos em 522 mulheres com CE, submetidas a histerectomia total abdominal e a RT pélvica adjuvante (teleterapia ou braquiterapia). Uma das morbidades considerada grave e encontrada pelos autores foi a EV, presente em 54,7% das pacientes do estudo. Esta complicação foi avaliada por exame clínico, através da palpação digital, e considerada presente quando houvesse a incapacidade de introduzir dois dedos no canal vaginal. Os autores consideraram a EV uma preocupação para o seguimento clínico e para a função sexual destas pacientes (16).

A EV foi avaliada por imagem radiológica no estudo de Katz et al. (2001), realizado com 41 mulheres com CC ou CE, submetidas a braquiterapia com ou sem

teleterapia combinada. Através de imagens radiológicas, realizadas antes do início da RT e após sua segunda aplicação, foi avaliado o encurtamento do canal vaginal a partir de um cilindro introduzido na vagina, calculando a diferença da distância entre o ápice do cilindro e a borda superior do púbis. Observaram uma diminuição significativa entre a média da primeira medida realizada e da segunda ($2,27 \pm 1,14$ cm vs. $1,72 \pm 1,14$ cm) que foi estatisticamente significativa ($p < 0.0001$). Com isso, concluíram que o encurtamento vaginal pode ocorrer durante a braquiterapia e teleterapia (17). No entanto, esses autores avaliaram apenas o comprimento do canal vaginal, verificando o seu grau de encurtamento, porém, não analisaram seu diâmetro e/ou grau de estreitamento vaginal.

Martins et al. (2017) em um estudo longitudinal descritivo com 139 mulheres com CC, avaliaram o diâmetro e o comprimento vaginal antes e após o término da braquiterapia, teleterapia ou ambas e suas diferenças foram calculadas. O diâmetro vaginal foi mensurado com um cilindro de acrílico de 30 a 40 mm de diâmetro e o comprimento foi mensurado com um cilindro de acrílico de 1 a 20 cm de comprimento. Observaram uma variação média de $0,6 (\pm 1,7)$ mm no diâmetro e $0,6 (\pm 1,3)$ cm no comprimento vaginal. A invasão tumoral das paredes vaginais foi associada à uma menor redução das dimensões vaginais, sendo que estas mulheres tiveram um aumento no comprimento vaginal logo após a RT devido a uma redução no volume tumoral. Já receber braquiterapia/teleterapia e ter estágio clínico avançado associou-se a maior redução das dimensões vaginais. O estudo concluiu que a maioria das mulheres possuía discretas reduções no comprimento e no diâmetro vaginal (18).

Em relação às escalas subjetivas para classificar a EV, destaca-se em vários estudos a utilização dos Critérios de Terminologia Comum para Efeitos Adversos (CTCAE), desenvolvido nos Estados Unidos, pelo Instituto Nacional de Saúde, sendo a versão mais recente a 5.0 publicada em 2017. A mulher pode não ter EV ou apresentar EV grau 1, sendo assintomática, com estreitamento ou encurtamento vaginal leve; grau 2, quando apresenta estreitamento e/ou encurtamento vaginal que não interfere no exame físico; e grau 3 estreitamento e/ou encurtamento vaginal que interfere no uso de absorventes internos, atividade sexual ou exame físico (19).

Em uma coorte realizada com 101 mulheres com CE, tratadas por braquiterapia adjuvante de alta taxa de dose, Park et al. (2015) avaliaram a EV pelo

CTCAE e observaram uma incidência geral de EV de 33% num tempo de seguimento de 12,9 meses. Foi classificada como grau 1 em 26%, grau 2 em 6% e grau 3 em 1%. O tempo médio de aparecimento foi de 6 meses após o término da RT. Em relação aos sintomas urogenitais, a dispareunia foi relatada por 32% das mulheres avaliadas, a secura vaginal por 27% e o corrimento vaginal por 14%. A análise multivariada mostrou que tratar mais que 60% da vagina e usar uma dose total de RT maior que 14 Gy foram fatores significativamente associados a EV. Por outro lado, o uso consistente de dilatador foi um fator protetor para EV grau 2 ou 3 (20). Martins et al. (2017) também avaliaram a EV pelo CTCAE e observaram que 30,2% das mulheres não apresentaram EV, 69,1% apresentaram grau 1 e 0,7% grau 2 após RT, não havendo nenhum grau 3. A partir desses achados, os autores concluíram que a maioria das mulheres do estudo apresentava EV leve (18).

O assoalho pélvico também pode sofrer efeitos negativos da RT pélvica, associada a alterações fibroelásticas e musculares, que somado à insuficiência ovariana e conseqüente menopausa precoce, podem levar à diminuição na força dos Músculos do Assoalho Pélvico (MAP) (21). Por estar em íntimo contato com a cavidade vaginal, o assoalho pélvico pode sofrer disfunções tanto em seus músculos, principalmente na atividade e resposta contrátil durante uma contração voluntária máxima; como em seus órgãos pélvicos, afetando as funções urinária, fecal e sexual. Conseqüentemente podem surgir queixas referentes a sintomas urogenitais, tais como: dispareunia, secura, corrimento vaginal e disúria (22).

O assoalho pélvico é composto por músculos e anexos de tecido conjuntivo como ligamentos e fâscias, cujas principais funções são sustentar os órgãos pélvicos, promover a continência dos esfíncteres uretral e anal e função sexual. Anatomicamente os MAP podem ser divididos em diafragma urogenital, constituído pelos músculos bulboesponjoso, isquiocavernoso, transverso superficial e profundo do períneo e pelo esfíncter anal externo; e diafragma pélvico, construído pelos músculos levantador do ânus e coccígeo (Figura 2) (23-26). O levantador do ânus é o principal músculo responsável pela sustentação dos órgãos pélvicos e por manter a continência urinária mediante aumento de pressão intra-abdominal. É composto por três porções musculares: puborretal, principal músculo estriado responsável pelo mecanismo de continência fecal; pubococcígeo ou pubovisceral, ainda subdividido em pubouretral, pubovaginal, puboperineal e puboanal,

relacionados com a uretra, vagina, corpo perineal e ânus, respectivamente e o iliococcígeo. Para executarem suas funções corretamente, os MAP necessitam de contração e relaxamento coordenado, que podem ocorrer de forma voluntária e involuntária, por contração reflexa (25, 26).

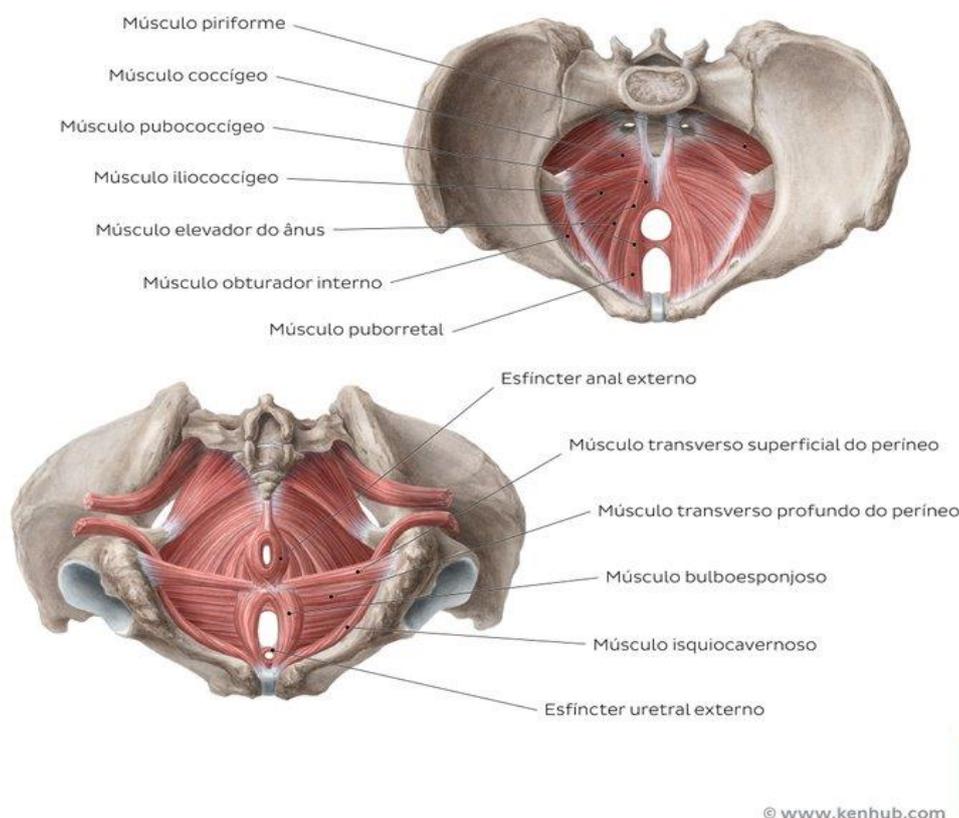


Figura 2. Músculos do Assoalho Pélvico. *FONTE: KENHUB, 2020.*

Bernard et al. (2016), em revisão sistemática, mostraram que a maioria dos estudos possuem evidências de que a RT tem efeito negativo sobre a estrutura do assoalho pélvico, principalmente, sobre sua funcionalidade. No entanto, em relação à alteração estrutural dos MAP, a maioria dos estudos foi realizado apenas em homens com câncer de próstata, colorretal e retal, por isso as evidências são mais sustentadas nesses tipos de câncer e não em câncer ginecológico; entretanto, as metodologias utilizadas e os protocolos de tratamento são muito diversificados. Já em relação à função, há mais estudos realizados em mulheres com câncer ginecológico, mostrando disfunções na contratilidade muscular, urinárias, sexuais e fecais. Essas alterações funcionais dos MAP após tratamento com RT, também ocorrem em outros tipos de cânceres pélvicos como o de próstata e o colorretal.

Mesmo assim, ainda são escassos os estudos que avaliam de maneira objetiva as complicações da RT no câncer ginecológico (22).

Em um estudo prospectivo realizado com mulheres com diagnóstico de CC invasivo, estas foram submetidas à HR (n=20), RT exclusiva (n=20) ou quimiorradiação (n=20). Foram avaliadas as funções urinária, intestinal e sexual, o comprimento vaginal e a contração dos MAP após o tratamento. O grupo que realizou quimiorradiação apresentou maior taxa de aumento da frequência urinária ($p < 0,001$) e diarreia ($p = 0,025$). Já no grupo HR, as mulheres foram mais sexualmente ativas ($p = 0,01$) e possuíam menos dispareunia ($p = 0,021$). O comprimento vaginal foi menor no grupo RT ($5,5 \pm 1,9$ cm) e de quimiorradiação ($5,3 \pm 1,5$ cm) do que no grupo HR ($7,4 \pm 1,1$ cm) ($p < 0,001$). E, a contração dos MAP avaliada pela palpação digital e classificada pela Escala de Oxford Modificada foi semelhante em todos os grupos ($p = 0,302$). A boa capacidade de contração dos MAP (grau maior ou igual a 2) encontrada na maioria das mulheres do estudo pode estar relacionada a valores basais mais elevados de contração desses músculos (21).

A funcionalidade dos MAP pode ser avaliada por diversos métodos: palpação digital no exame ginecológico, perineometria, eletromiografia de superfície, dinamometria, ultrassonografia e ressonância magnética (27-29). Mais recentemente, a ultrassonografia translabial (USTL) tem sido cada vez mais empregada em uroginecologia para avaliação da anatomia e da função dos MAP, sendo um método de imagem eficaz, não-invasivo, com boa aceitação pelas pacientes, simples e de baixo custo (30). A imagem pode ser captada de modo bidimensional (2D), tridimensional (3D) ou quadridimensional (4D), fornecendo imagens estáticas e dinâmicas dos tecidos musculares e dos órgãos pélvicos, sendo possível obter uma vasta quantidade de informações sobre a anatomia e a funcionalidade das estruturas (31).

Com os MAP em repouso é possível observar a anatomia das estruturas pélvicas. Já durante atividades dinâmicas, como por exemplo a contração voluntária ou a contração reflexa dos MAP, que pode ocorrer durante uma tosse, ou manobra de valsalva, é possível obter informações sobre a função dessas estruturas. Ao comparar a diferença entre o momento do repouso para o da contração muscular, é possível medir e quantificar as mudanças no tamanho, posição e espessura

musculares (32). A análise das estruturas durante as atividades dinâmicas aumenta as chances de detecção de alterações funcionais dos MAP (33).

No USTL 2D é possível visualizar as estruturas no plano médio sagital, no qual convencionalmente utiliza-se a orientação de que as estruturas mais superficiais localizam-se na parte superior da imagem, referindo-se a região caudal; e as estruturas mais profundas, localizam-se na parte inferior da imagem, referindo-se a região cranial. Neste plano é possível observarmos a visão sequencial das seguintes estruturas anatômicas: sínfise púbica, uretra, bexiga, vagina, útero, canal anal, reto e o músculo puborretal (Figura 3) (34). Pode ser utilizado para avaliar a função da contração dos MAP, através da distância sínfise-levantador, que irá diminuir, comprimindo as estruturas pélvicas durante uma contração muscular e do ângulo do platô do levantador, que irá aumentar, representando a elevação cranioventral dos órgãos pélvicos (35).

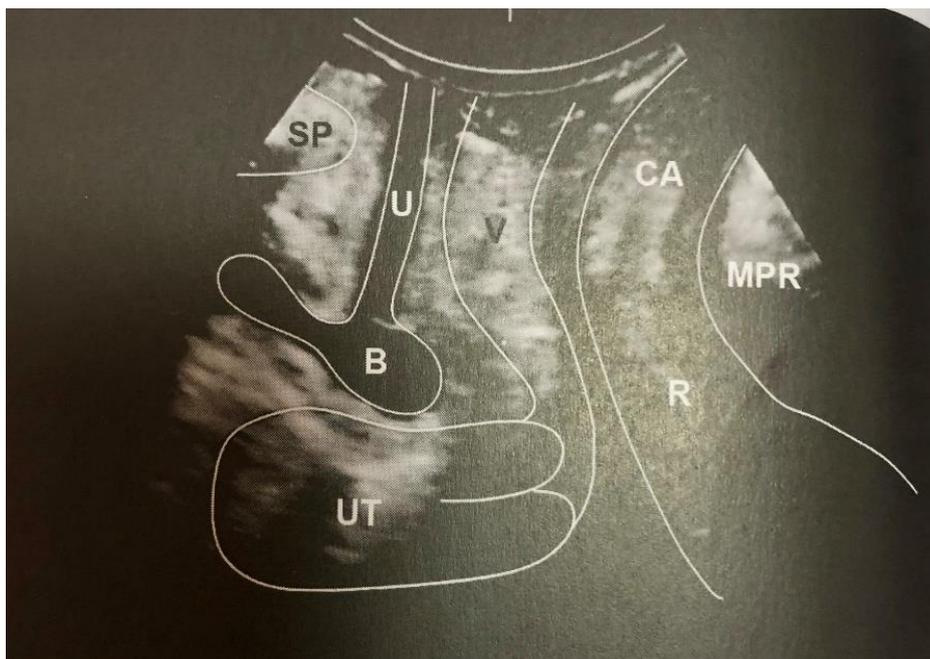


Figura 3. Plano médio sagital: sínfise púbica (SP); uretra (U); bexiga (B); vagina (V); útero (UT); canal anal (CA); reto (R); músculo puborretal (MPR). *FONTE: PINTO E SILVA ET AL., 2018.*

Já no USTL 3D/4D é possível obter uma imagem no plano axial, sendo factível observar as seguintes estruturas anatômicas: sínfise púbica, uretra, vagina, reto e o músculo puborretal (Figura 4) (36). Nesta orientação também é possível observar o hiato genital e avaliar a redução da sua área durante uma contração dos

MAP, a espessura dos MAP, que irá aumentar durante sua contração, a elasticidade muscular, na qual haverá diminuição do comprimento muscular durante uma contração e possíveis traumas, como a avulsão do músculo levantador do ânus (35).

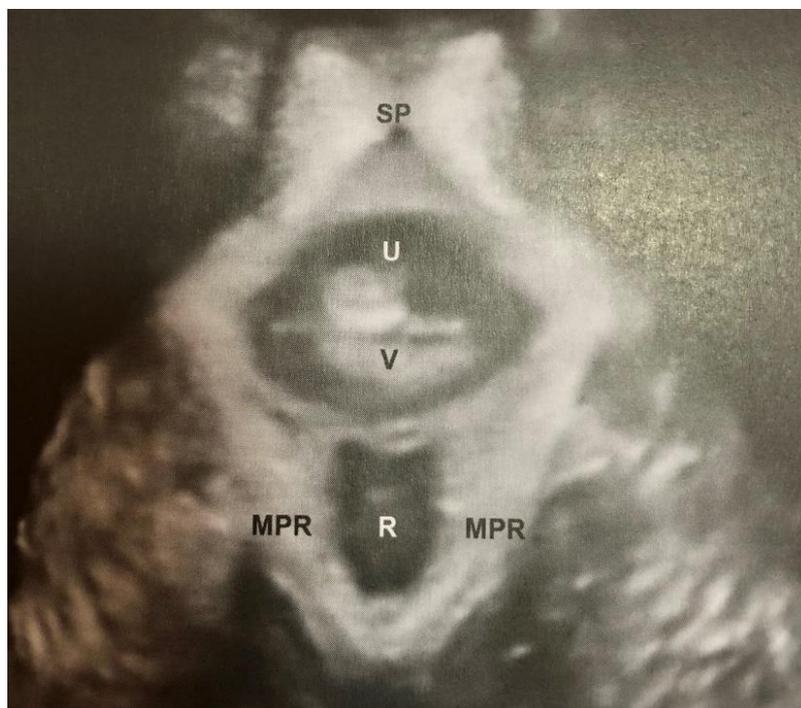


Figura 4. Plano axial: sínfise púbica (SP); uretra (U); vagina (V); reto (R); músculo puborretal (MPR). *FONTE: PINTO E SILVA ET AL., 2018.*

Contudo, observa-se nos estudos analisados o impacto negativo da RT para o surgimento da EV e alterações na função dos MAP, e conseqüentemente, disfunção sexual e piora na QV das mulheres com CC e CE. Considerando a ampla variabilidade na prevalência da EV, a escassez de padronização do melhor método para seu diagnóstico e a inconsistência dos instrumentos para sua classificação, avaliar o canal vaginal de forma objetiva com cilindros e comparar com a EV torna-se uma alternativa para melhorar estas questões. Da mesma forma, em relação à função dos MAP, a USTL destaca-se como um método de avaliação objetivo, seguro e eficaz da sua funcionalidade. Não foram encontrados estudos na literatura que utilizassem este recurso para avaliação dos MAP de mulheres com câncer ginecológico. E, portanto, identificar a prevalência dessas sequelas após tratamento com RT em mulheres sobreviventes do CC e CE poderá promover melhora na atuação preventiva e na reabilitação tardia dessas disfunções e conseqüentemente, melhora na QV dessas mulheres.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a prevalência da EV, medidas vaginais, risco para disfunção sexual, QV e a função dos MAP de mulheres com CC ou CE submetidas à RT pélvica.

2.2. Objetivos Específicos

1. Avaliar a prevalência da EV, medidas vaginais, risco para disfunção sexual e a QV de mulheres com CC ou CE submetidas à RT pélvica. O objetivo secundário foi avaliar os fatores associados à EV nesta população.

2. Avaliar a função dos MAP através da palpação digital e do USTL 4D de mulheres com CC ou CE submetidas à RT pélvica. O objetivo secundário foi correlacionar os dados sociodemográficos e clínicos com a função dos MAP avaliada pelo USTL 4D de todas as pacientes.

3. METODOLOGIA

Desenho do estudo

Estudos de corte transversal.

Tamanho amostral

O tamanho amostral para o primeiro estudo foi calculado considerando uma variação na prevalência de EV após RT previamente reportada de 59% a 69% em função do estágio da doença (18, 37). Considerando uma probabilidade de erro tipo I (alfa) de 5% e uma margem de erro (diferença absoluta) de 8,5%, foi estimado tamanho amostral de 129 mulheres. Foram considerados um poder amostral de 90% e nível de significância estatística de 5%. O cálculo de tamanho amostral foi realizado através da função “pwr.t.test” da biblioteca “pwr” do pacote estatístico R. Para o segundo estudo, não foi realizado cálculo do tamanho amostral pois não foram encontrados estudos na literatura que utilizassem o USTL 4D para avaliar a função dos MAP de mulheres com câncer ginecológico, e, portanto, utilizou-se uma amostra por conveniência.

VARIÁVEIS

Variáveis independentes

- **Tipo histológico do câncer:** define o tipo de câncer do colo ou do endométrio em relação ao local onde o tumor surgiu e o modo como se desenvolveu. Foi verificado pelo prontuário médico e classificado em carcinoma escamoso, carcinoma adenoescamoso ou adenocarcinoma do colo ou carcinoma endometrióide do endométrio;
- **Estadiamento do câncer:** utilizado para determinar a extensão do câncer, como guia do tratamento e do prognóstico da paciente. Foi verificado no prontuário médico, sendo categorizado pelo sistema de estadiamento

definido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (38, 39), variando de estágio I à III;

- **Cirurgia oncológica ginecológica:** realização de histerectomia total ou radical com ou sem salpingooforectomia ou linfadenectomia para tratamento do câncer. Foi verificado no prontuário médico, sendo classificado em sim ou não;
- **Radioterapia (RT):** tratamento localizado, que utiliza feixes de alta energia com radiações eletromagnéticas ionizantes para eliminar ou impedir o crescimento das células neoplásicas (7). O tipo de RT pélvica foi verificado através do prontuário médico, sendo categorizado em teleterapia, braquiterapia ou teleterapia e braquiterapia combinadas, dose total da teleterapia e/ou da braquiterapia em Gy e o intervalo de tempo entre a última sessão de RT e o momento da avaliação em maior ou menor que 60 meses;
- **Quimioterapia:** tratamento sistêmico para o câncer. Foi verificado no prontuário médico e categorizado em sim ou não;
- **Sintomas urogenitais:** queixas relacionadas a disfunções nas estruturas urogenitais, como sangramento na relação sexual, corrimento vaginal e disúria (20). Foram questionados às pacientes por meio de entrevista e categorizado em sim ou não.

Variáveis dependentes

- **Estenose vaginal (EV):** definida como estreitamento e/ou encurtamento do canal vaginal (11). Foi avaliada pela escala validada *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0* (CTCAE v5.0) e classificada como grau 0 se fosse ausente; ou grau 1 assintomática; estreitamento e/ou encurtamento vaginal leve; grau 2 estreitamento e/ou encurtamento vaginal que não interfere no exame físico e grau 3 estreitamento e/ou encurtamento

vaginal que interfere no uso de absorventes internos, atividade sexual ou exame físico (19).

- **Comprimento vaginal:** a medida do comprimento da vagina foi realizada através da utilização de cilindros acrílicos graduados de 1 a 20 centímetros de comprimento (18). Foi classificado em centímetros;
- **Diâmetro vaginal:** a medida do diâmetro da vagina foi realizada através da utilização de cilindros acrílicos graduados de 15 a 40 milímetros de diâmetro (18). Foi classificado em milímetros;
- **Músculos do assoalho pélvico (MAP):** a contração dos MAP foi avaliada por exame físico ginecológico, de acordo com a Escala de Oxford Modificada e classificada como grau 0, na ausência de resposta muscular; grau 1 esboço de contração muscular não sustentada; grau 2 presença de contração de pequena intensidade, mas que se sustenta; grau 3 contração moderada, com aumento de pressão intravaginal, comprimindo os dedos do examinador com pequena elevação cranial da parede vaginal; grau 4 boa contração muscular, havendo pressão nos dedos do examinador com elevação da parede vaginal em direção à sínfise púbica; e grau 5 contração forte, na qual há forte compressão dos dedos do examinador com movimento positivo em direção à sínfise púbica (27). A função dos MAP foi avaliada pelo 4D USTL, no qual foi identificado o ângulo do platô do levantador do ânus em cm, área hiatal em cm², espessura do músculo puborretal direito e esquerdo em cm, distensibilidade do músculo puborretal em cm e avulsão do músculo levantador do ânus em ausente, parcial ou completa (33, 34, 36, 40, 41). Foi classificado em melhor ou pior função;
- **Função sexual:** a presença de risco para disfunção sexual nas mulheres foi avaliada através do questionário validado Índice da Função Sexual Feminina (FSFI), composto por 19 questões referentes a seis domínios: desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor. A pontuação individual de cada domínio é obtida pela soma de seus itens, que deve ser multiplicada pelo fator desse domínio, fornecendo o escore ponderado. A pontuação total

é obtida pela soma dos escores ponderados de cada domínio e varia de 2 a 36 pontos, sendo uma resposta sexual satisfatória maior que 26,55 pontos. Um escore 0 indica de que não houve atividade sexual no último mês (42, 43). Foi classificada em com ou sem disfunção sexual;

- **Qualidade de vida (QV):** a QV foi avaliada pela versão abreviada do questionário validado da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-BREF), composto por 26 questões, sendo duas sobre qualidade de vida geral e as outras 24 divididas em quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente. Nesse instrumento não há uma pontuação total, no entanto, escores mais altos em seus domínios representam a melhor qualidade de vida nesse domínio (44). Foi classificada em pontos por domínio.

Variáveis de controle

Dados ginecológicos:

- **Tempo de menopausa:** é a interrupção dos ciclos menstruais, podendo ocorrer de forma natural ou artificial, após procedimentos clínicos ou cirúrgicos que levem ao fim da produção hormonal ovariana. Foi questionado por entrevista e classificada pelo tempo desde a última menstruação em números inteiros em meses;
- **Terapia hormonal (TH):** uso de medicamentos para repor os níveis de estrógeno e progesterona na menopausa. Foi questionado por entrevista e categorizado em sim ou não;
- **História obstétrica:** quantidade de gestações, partos (vaginal e/ou cesárea) e abortos que a mulher teve, questionados por entrevista e classificados em números inteiros;
- **Dilatação vaginal:** uso de qualquer dispositivo para promover a expansão do tecido vaginal. O seu uso foi perguntado por entrevista, sendo categorizado em sim ou não.

Dados sociodemográficos e antecedentes pessoais:

- **Idade:** idade da paciente em anos, questionada durante entrevista e classificada em anos completos;
- **Cor da pele:** coloração da pele auto referida durante entrevista, categorizada em branca ou outra;
- **Estado marital:** situação da paciente em relação a sociedade, questionado por entrevista e classificado em com ou sem parceiro;
- **Atividade sexual com penetração:** presença ou ausência de atividade sexual com penetração, classificada em sim ou não;
- **Escolaridade:** tempo de frequência ou permanência em atividades escolares, questionado por entrevista em anos de estudo e categorizada em anos completos;
- **Índice de massa corporal (IMC):** calculado pela razão do peso (em quilogramas) pela altura ao quadrado (em metros) da paciente. Foi verificado no prontuário médico e classificado em Kg/m²;
- **Comorbidades:** coexistência de transtornos ou doenças. Foi questionado por entrevista a presença de Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, sendo categorizado em sim ou não;
- **Tabagismo:** hábito de fumar cigarros, questionado durante entrevista e categorizado como sim ou não;
- **Atividade física:** prática de qualquer modalidade de atividade física pela paciente nos últimos três meses, questionado por entrevista e classificado em sim ou não.

Seleção dos sujeitos

Foram convidadas a participar do estudo mulheres com histórico de CC ou CE submetidas à RT pélvica que estivessem retornando para consulta de rotina no ambulatório de oncologia ginecológica do Hospital da Mulher “Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti” do CAISM – UNICAMP. As mulheres foram esclarecidas e após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram incluídas no estudo.

Critérios de inclusão

- Possuir carcinoma escamoso, adenoescamoso ou adenocarcinoma do colo do útero ou carcinoma endometrióide do endométrio;
- Ter terminado a radioterapia há no mínimo 6 meses;
- Estar na menopausa;
- Maiores de 18 anos;
- Mulheres alfabetizadas.

Critérios de exclusão

- Estádio IV de acordo com a FIGO para o câncer de colo do útero ou de endométrio;
- Evidência de doença em progressão;
- Déficit neurológico ou muscular;
- Cirurgia perineal prévia;
- Histórico de outro tipo de câncer;
- Estar realizando treinamento dos músculos do assoalho pélvico supervisionado por fisioterapeuta.

Técnicas, testes e/ou exames

Ficha de coleta de dados e questionários validados

Foi realizada anamnese completa durante entrevista com a paciente e revisão do prontuário médico para preencher a ficha de coleta de dados do estudo,

desenvolvida especialmente para este fim, contemplando os dados sociodemográficos e de antecedentes pessoais, ginecológicos, de sintomas urogenitais e do câncer. A seguir, foi realizada avaliação da EV através da escala validada (CTCAE v5.0). Foi classificada como grau 0, se não houvesse EV; grau 1 assintomático; estreitamento e/ou encurtamento vaginal leve; grau 2 estreitamento e/ou encurtamento vaginal que não interfere no exame físico e grau 3 estreitamento e/ou encurtamento vaginal que interfere no uso de absorventes internos, atividade sexual ou exame físico (19). Em seguida, foi avaliada a função sexual, através do questionário Índice da Função Sexual Feminina (FSFI). Validado para a língua portuguesa por Thiel et al. (2008), o instrumento é composto por 19 questões referentes a seis domínios: desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor. A pontuação individual de cada domínio é obtida pela soma de seus itens, que deve ser multiplicada pelo fator desse domínio, fornecendo o escore ponderado. A pontuação total é obtida pela soma dos escores ponderados de cada domínio e varia de 2 a 36 pontos, sendo uma resposta sexual satisfatória maior que 26,55 pontos. Um escore 0 indica de que não houve atividade sexual no último mês (42). Por último, foi avaliada a QV através da versão abreviada do questionário da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-BREF). Validado para a língua portuguesa por Fleck et al. (2000), composto por 26 questões, sendo duas sobre qualidade de vida geral e as outras 24 divididas em quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente. Nesse instrumento não há uma pontuação total, no entanto, escores mais altos em seus domínios representam uma melhor qualidade de vida nesse domínio (44).

Exame ginecológico

A mulher foi orientada a esvaziar a bexiga primeiramente e a permanecer em posição de litotomia modificada. Após isso, a examinadora colocava luva nas mãos e gel lubrificante para realizar a palpação digital. Inicialmente era inserido o dedo indicador, e quando possível o dedo médio no canal vaginal da paciente, e depois, solicitado à mulher três contrações voluntárias máximas dos MAP, sendo considerada a mais forte, de acordo com a Escala de Oxford Modificada, na qual grau 0 é quando há ausência de resposta muscular; grau 1 representa um esboço de contração muscular não sustentada; grau 2 presença de contração de pequena

intensidade, mas que se sustenta; grau 3 contração moderada, com aumento de pressão intravaginal, comprimindo os dedos do examinador com pequena elevação cranial da parede vaginal; grau 4 boa contração muscular, havendo pressão nos dedos do examinador com elevação da parede vaginal em direção à sínfise púbica; e grau 5 contração forte, na qual há forte compressão dos dedos do examinador com movimento positivo em direção à sínfise púbica (27).

Ainda com a mulher em litotomia, foi realizado a medida do comprimento e do diâmetro vaginal de acordo com o método descrito por Martins et al. em 2017. Foram utilizados cilindros compostos de material acrílico, desenvolvidos pela pesquisadora responsável, graduados em centímetros (de 1 a 20) para mensurar o comprimento do canal vaginal e com diferentes diâmetros em milímetros (15, 20, 25, 30, 35 e 40) para avaliar o diâmetro da vagina (Figura 5). O diâmetro foi estimado pela palpação vaginal e, em seguida, confirmado através da introdução do cilindro com o diâmetro correspondente; e o comprimento vaginal foi medido através de uma marcação numérica em sua superfície, ou seja, ambas medidas foram obtidas pelo mesmo dispositivo. A examinadora utilizava luva nas mãos para estes procedimentos e o cilindro era sempre revestido com preservativo lubrificado e vaselina antes de ser introduzido na vagina da paciente para a aferição das medidas (18).

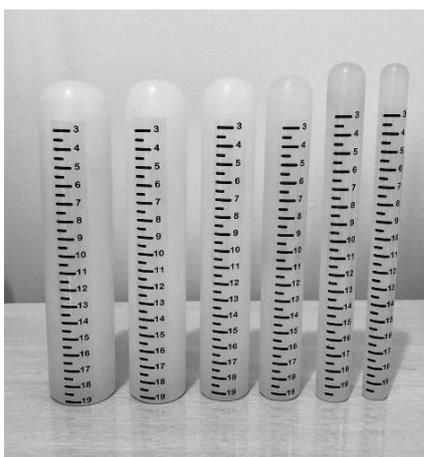


Figura 5. Cilindros de acrílico graduados em centímetros (de 1 a 20) e com diferentes diâmetros em milímetros (15, 20, 25, 30, 35 e 40). *FONTE: ARQUIVO PESQUISADORA.*

Exame ultrassonográfico

O equipamento utilizado para a avaliação ultrassonográfica translabial 4D foi o *GE Voluson 730 Expert (GE Medical System Kretz-technik GmbH and Co OHG, Zipf, Austria)* com o transdutor convexo RAB4-8L. A mulher posicionava-se em litotomia modificada. Depois, o transdutor foi coberto de gel, protegido com preservativo de látex sem deixar bolhas de ar sobre o mesmo, a fim de aquisição de uma imagem de boa qualidade, coberto novamente com gel e posicionado longitudinalmente entre os grandes lábios vaginais (Figura 6), com firmeza, porém, com pouca pressão, de modo que a sínfise púbica aparecesse na imagem ecográfica 1 cm de distância da superfície do transdutor (45). O ângulo de aquisição foi estabelecido em 85°, e os volumes ecográficos foram registrados em repouso e durante a contração dos MAP (32, 45).

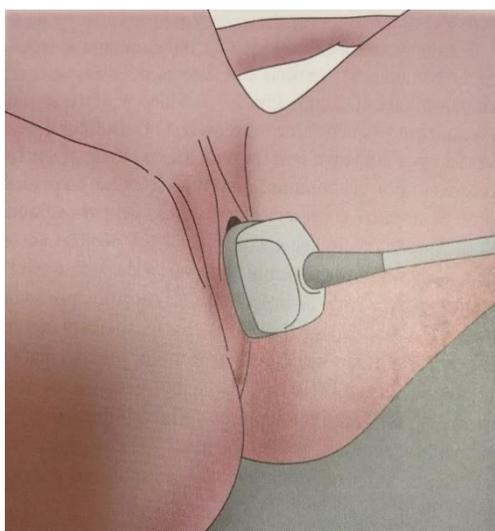


Figura 6. Posição do transdutor. *FONTE: PINTO E SILVA ET AL., 2018.*

O eixo do transdutor foi orientado no plano médio sagital a fim de visualizar: sínfise púbica anteriormente, uretra, bexiga, parede vaginal, colo uterino, porção distal do reto e proximal do canal anal e posteriormente à junção anorretal, a porção central do levantador do ânus, através dos músculos puborretal, pubococcígeo ou pubovisceral que aparecem em uma área hiperecogênica (34, 36, 45).

A análise dos dados dos volumes ultrassonográficos foi realizada através do *software 4D View 10.0 (GE Medical Ultrasound; Ryde NSW, Austrália)*, por uma segunda examinadora (N. M.) cega em relação às características da população do estudo.

O ângulo do platô do levantador do ânus foi medido pelo plano médio sagital, na convergência da linha de referência horizontal, traçada ao nível da margem pósterio-inferior da sínfise púbica, com a linha traçada referente a distância entre a margem pósterio-inferior da sínfise púbica ao ângulo anorretal (Figura 7). Esse ângulo aumenta durante a contração dos MAP e foi calculado da seguinte maneira: ângulo do platô do levantador do ânus = ângulo do platô do levantador do ânus na contração - ângulo do platô do levantador do ânus no repouso (32, 46, 47).

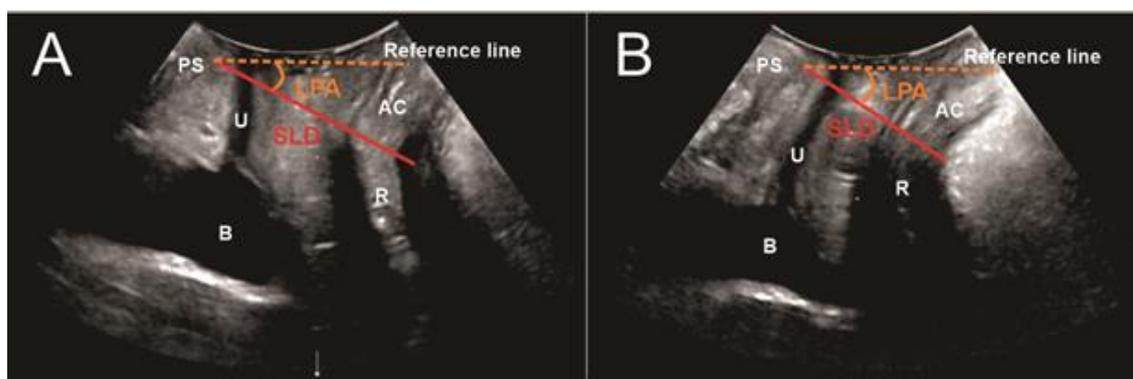


Figura 7. Variáveis ultrassonográficas no plano médio sagital. PS: sínfise púbica; U: uretra; B: bexiga; AC: canal anal; R: reto; LPA: ângulo do platô do levantador do ânus; SLD: distância sínfise-levantador. A = repouso; B = contração dos MAP. *FONTE: ARQUIVO PESQUISADORA.*

As medidas do hiato genital foram obtidas pelo plano axial ao nível da mínima dimensão hiatal entre o púbis e a porção dorsal do músculo puborretal, sendo possível mensurar os seguintes parâmetros biométricos: diâmetro anteroposterior e látero-lateral em cm e a partir desses parâmetros calcular a área hiatal em cm² (40, 45), que corresponde a região delimitada pelo músculo puborretal e ramo púbico inferior (Figura 8). Durante a contração dos MAP, ocorre a redução da área hiatal, sendo que a porcentagem de redução em relação ao repouso foi calculada por meio da seguinte fórmula (32, 46-48):

$$\text{Alteração da área hiatal} = \frac{\text{área hiatal no repouso} - \text{área hiatal na contração}}{\text{área hiatal no repouso}} \times 100$$

A espessura do músculo levantador do foi avaliada movimentando cranialmente o plano da mínima dimensão hiatal até que se pudesse visualizar a espessura máxima do músculo e, portanto, fosse possível medir a porção inferior, próximo ao reto, e a porção superior, ao nível da parede vaginal posterior deste

músculo, realizada em duas medidas (direita e esquerda), perpendicularmente à direção da fibra do músculo puborretal (Figura 8). Durante a contração dos MAP ocorre aumento dessa espessura (32, 46, 47, 49).

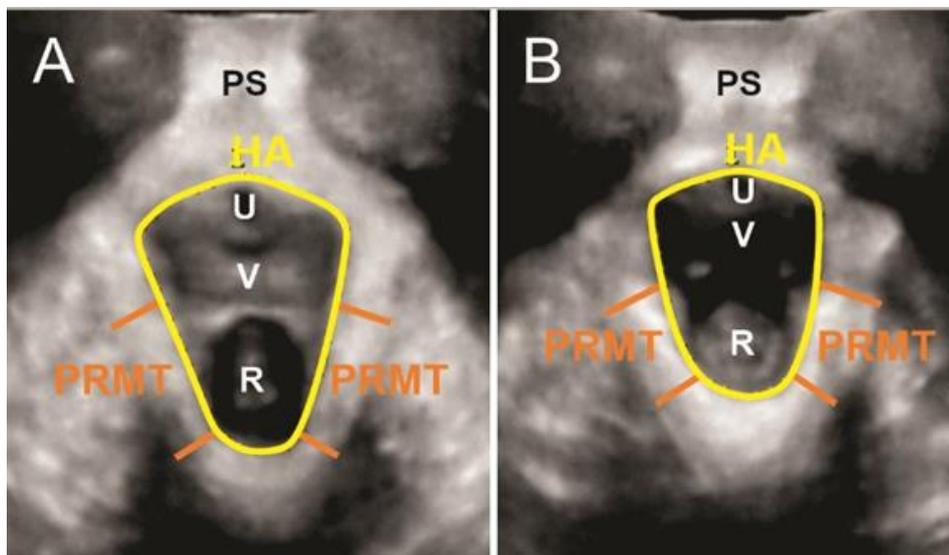


Figura 8. Variáveis ultrassonográficas no plano axial. PS: sínfise púbica; HA: área hiatal; U: uretra; V: vagina; R: reto; PRMT: espessura do músculo puborretal. A = repouso; B = contração dos MAP. *FONTE: ARQUIVO PESQUISADORA.*

Em relação a distensibilidade do músculo puborretal, trata-se de um item da elasticidade muscular, no qual as fibras se encurtam durante uma contração, levando a diminuição do comprimento muscular, sendo assim, essa variável nos mostra o quanto o puborretal diminui seu comprimento durante uma contração dos MAP (Figura 9), apresentando-se como um valor negativo, ou seja, quanto mais negativo, melhor a função e mais forte é a contração do músculo, sendo este calculado conforme método previamente descrito por Thyer et al. (2008) (50).

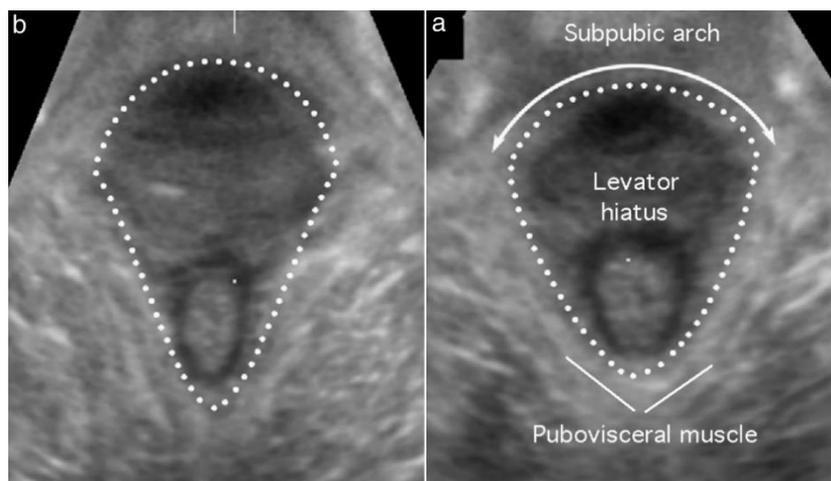


Figura 9. Distensibilidade do músculo puborretal. b = repouso; a = contração dos MAP. FONTE: THYER ET AL., 2008.

Já para avaliar a integridade do músculo levantador do ânus, foram realizados cortes tomográficos *multislice* a partir da mínima dimensão hiatal, com 2,5mm de intervalo entre os cortes, sendo 5mm abaixo e 12,5mm acima do plano de referência. A avulsão do músculo levantador do ânus ocorre quando há uma “inserção anormal” deste músculo no púbis. Seu diagnóstico foi classificado como avulsão completa (Figura 10) ou parcial (Figura 11) quando houve inserção anormal do músculo puborretal em qualquer imagem dos oito cortes tomográficos obtidos, na ausência de avulsão completa nas três imagens centrais (41).

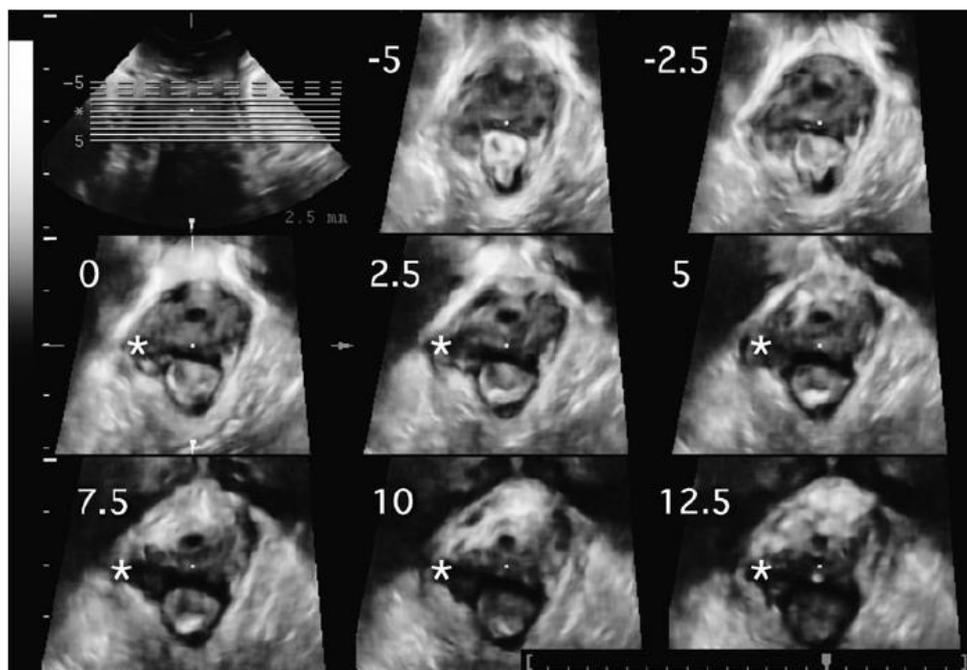


Figura 10. Avulsão completa no lado direito (à esquerda na imagem, indicado por asterisco) afetando todos os cortes tomográficos de 5 mm abaixo a 12,5 mm acima do plano de mínimas dimensões. O último é identificado por '0'. *FONTE: DIETZ ET AL., 2011.*

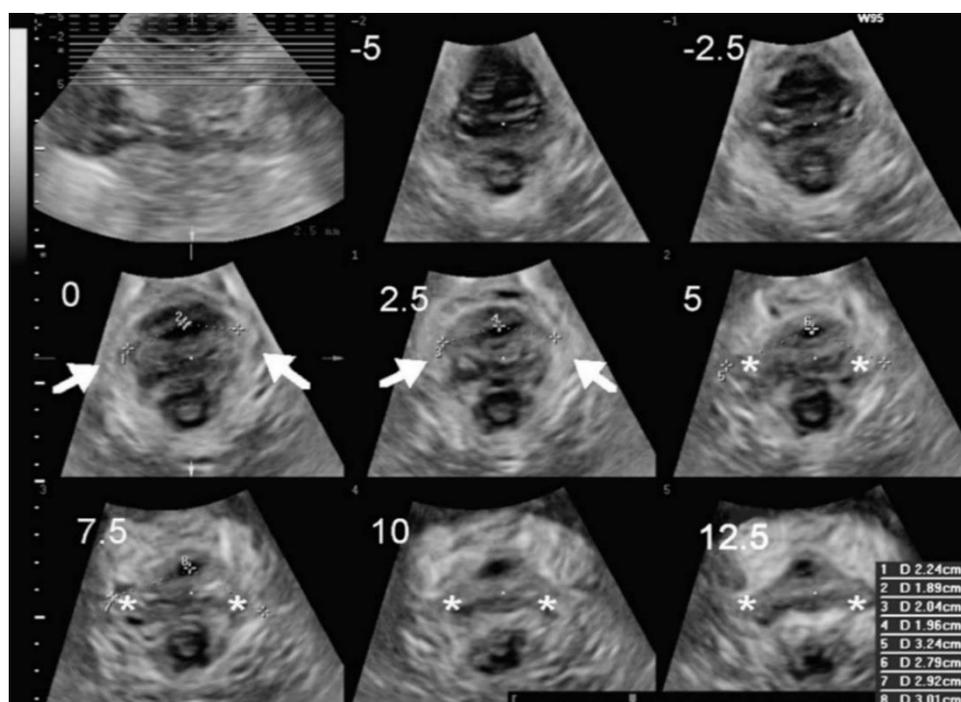


Figura 11. Avulsão parcial bilateral (asterisco) poupando os aspectos inferiores das inserções do músculo puborretal (setas). Os números indicam a localização do corte em relação ao plano de referência (o plano da mínima dimensão hiatal, identificado por '0'). Uma medida maior que 2,5 cm é considerada anormal. *FONTE: DIETZ ET AL., 2011.*

Instrumentos

Inicialmente foi utilizado uma lista de verificação (Apêndice 1), contendo os critérios de inclusão e exclusão do estudo e em sequência, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2). Depois, foi aplicado uma ficha de coleta de dados (Apêndice 3), desenhada especificamente para este estudo, contendo três seções. A primeira é referente aos dados obtidos durante entrevista com a paciente, que contemplou os aspectos sociodemográficos e de antecedentes pessoais, dados ginecológicos e de sintomas urogenitais; os graus da escala validada CTCAE v5.0 (Anexo 1) para avaliar a EV e os escores dos questionários validados FSFI (Anexo 2) para avaliar a função sexual e WHOQOL-BREF (Anexo 3) para avaliar a QV. A segunda seção possui os dados do câncer que foram obtidos através do prontuário médico. E a terceira contempla os dados dos exames ginecológicos, como a medida das dimensões vaginais, graduação da força dos MAP pela Escala de Oxford Modificada (Anexo 4); e os dados ultrassonográficos.

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora principal no ambulatório de oncologia ginecológica do CAISM-UNICAMP, e foram incluídas no estudo mulheres que apresentaram todos os critérios de inclusão descritos na lista de verificação, sem nenhum fator de exclusão e que concordaram em participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Após isso, foram coletados dados pertinentes ao estudo, durante entrevista com a paciente, de acordo com a ficha de coleta de dados, sendo eles: idade, cor da pele, estado marital, atividade sexual com penetração, escolaridade, IMC, comorbidades, história obstétrica, tempo de menopausa, uso de terapia hormonal, tabagismo, atividade física, uso de dispositivo para dilatação vaginal, presença de sangramento na relação sexual, corrimento vaginal e disúria. Outras informações relativas ao estudo foram obtidas através do prontuário médico, tais como: tipo de câncer ginecológico, tipo de RT pélvica realizada, estadiamento do câncer, cirurgia oncológica ginecológica e quimioterapia.

Depois, foi aplicado a escala CTCAE v5.0 para classificação da EV, o instrumento Índice da Função Sexual Feminina (FSFI) para avaliação da função sexual e a versão abreviada do questionário da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-BREF) para avaliação da QV dessas mulheres.

Em seguida, foi realizado o exame ginecológico, para avaliação da força dos MAP através da Escala de Oxford Modificada e para aferição das medidas do canal vaginal. Os exames foram realizados pela pesquisadora responsável, previamente treinada e tiveram duração de aproximadamente 15 minutos.

Por último, em outro dia previamente agendado, a paciente era encaminhada ao setor de ultrassonografia do CAISM para realização do USTL para avaliação dos MAP por imagem, com duração de aproximadamente 15 minutos.

Análise estatística

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas, com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média e desvio padrão. Para comparação das variáveis categóricas entre grupos foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou exato de Fisher (para valores esperados menores que 5). Para comparação das variáveis numéricas entre 2 grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney, e entre 3 ou mais grupos o teste de Kruskal-Wallis, devido à ausência de distribuição normal das variáveis. Para estudar a relação dos fatores associados com o grau de EV foram realizadas análises de regressão logística politômica univariada e multivariada (com critério *stepwise* de seleção de variáveis). O coeficiente de Spearman foi utilizado para correlacionar as variáveis ultrassonográficas com as variáveis clínicas e sociodemográficas de todas as pacientes. Os dados foram analisados utilizando o *software SAS System for Windows (Statistical Analysis System, versão 9.4)* e foi adotado um nível de significância de 5%, ou seja, $p < 0.05$.

Considerações éticas

Todas as mulheres que concordaram voluntariamente em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foi devidamente explicado que caso a paciente não aceitasse participar do estudo, não haveria prejuízo em seu tratamento no ambulatório.

O projeto foi aprovado pela comissão de pesquisa do Hospital da Mulher “Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti” (Anexo 5) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (CAAE: 98061018.3.0000.5404) (Anexo 6). Foi mantido o sigilo das informações e as pacientes foram identificadas apenas por números. Foram respeitados os princípios contidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde de 2012 e os princípios éticos propostos da Declaração de Helsinki, de 2000.

4. RESULTADOS

Os resultados desta dissertação serão apresentados na forma de artigos:

Artigo 1 - Vaginal stenosis in women with cervical or endometrial cancer after pelvic radiotherapy: a cross-sectional study of vaginal measurements, risk for sexual dysfunction and quality of life

Artigo 2 - Pelvic floor muscles function assessment by digital palpation and translabial ultrasound of women with cervical or endometrial cancer after pelvic radiotherapy: a cross-sectional study

Artigo 1 - Vaginal stenosis in women with cervical or endometrial cancer after pelvic radiotherapy: a cross-sectional study of vaginal measurements, risk for sexual dysfunction and quality of life

De: Archives of Gynecology and Obstetrics (ARCH) <em@editorialmanager.com>

Date: ter., 21 de jul. de 2020 às 13:49

Subject: ARCH-D-20-01733 - Submission Confirmation

To: Luiz Gustavo Oliveira Brito <lgobrito@gmail.com>

Dear Dr. Brito,

Thank you for submitting your manuscript,

"Vaginal stenosis in women with cervical or endometrial cancer after pelvic radiotherapy: a cross-sectional study of vaginal measurements, risk for sexual dysfunction and quality of life", to Archives of Gynecology and Obstetrics

The submission id is: ARCH-D-20-01733

Please refer to this number in any future correspondence

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<https://www.editorialmanager.com/arch/>

Your username is: lgobrito

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at <https://www.editorialmanager.com/arch/>.

If your manuscript is accepted for publication in Archives of Gynecology and Obstetrics, you may elect to submit it to the Open Choice program. For information about the Open Choice program, please access the following URL: <http://www.springer.com/openchoice>

Kind regards,
Editorial Office

Title page: Vaginal stenosis in women with cervical or endometrial cancer after pelvic radiotherapy: a cross-sectional study of vaginal measurements, risk for sexual dysfunction and quality of life

Short running title: Vaginal stenosis in cervical/endometrial cancer

Thaís de Morais Siqueira¹, PT tmsiqueira27@gmail.com, ORCID 0000-0002-6625-5650

Sophie Françoise Mauricette Derchain¹,MD, PhD derchain@unicamp.br, ORCID 0000-0003-1029-9993

Cassia Raquel Teatin Juliato, MD, PhD cjuliato@unicamp.br ORCID 0000-0003-3197-1195

Marcela Ponzio Pinto e Silva¹,PT, PhD mackpps@terra.com.br ORCID 0000-0003-0602-0910

Helymar Costa Machado¹, Stat helymar@unicamp.br ORCID 0000-0001-9800-2351

Luiz Gustavo Oliveira Brito¹,MD, PhD lgobrito@gmail.com ORCID 0000-0002-7364-4718

¹Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas - UNICAMP, Campinas, SP, Brazil

Corresponding author:

Luiz Gustavo Oliveira Brito

Rua Alexander Fleming 101 – Cidade Universitária – Campinas – SP - Brazil

Zipcode 13083-881 – Email: lgobrito@gmail.com Phone: +5519-35319595

Manuscript word count: 3505

Abstract word count: 207

ABSTRACT

Purpose: To assess the prevalence of vaginal stenosis (VS), vaginal measurements, risk for sexual dysfunction and quality of life (QOL) of women with cervical cancer (CC) or endometrial cancer (EC) after pelvic radiotherapy (RT).

Methods: Cross-sectional study of 61 women with CC and 69 with EC. VS was classified by the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE v5.0), sexual function by the validated Female Sexual Function Index (FSFI) and QOL by the validated shortened version of the World Health Organization questionnaire (WHOQOL-BREF). Acrylic cylinders were used for vaginal measurements. A significance level of 5% was adopted.

Results: The prevalence of VS was 79% with in CC women and 67% within EC women. Vaginal length had no difference between patients with CC and with EC (7.2 ± 1.7 vs 6.6 ± 1.8 ; $p=0.072$). Vaginal diameter was significantly higher ($p=0.047$) in women with EC (25.4 ± 6.3). Risk for sexual dysfunction was highly prevalent, both for CC (88%) and for EC (91%). QOL had no difference between groups. After multivariate analysis, VS in CC women was associated with younger patients, lower FSFI pain domain score and cervical adenocarcinoma; for EC patients, it was associated with women with a partner, without morbidities, who underwent chemotherapy and lower scores in the physical domain of WHOQOL-BREF.

Conclusion: The prevalence of VS and risk for sexual dysfunction was high in women with CC and EC. Vaginal length had no difference in both groups, but vaginal diameter was significantly higher in women with EC. QOL had no difference between groups.

Keywords: vaginal stenosis; cervical cancer; endometrial cancer; FSFI; WHOQOL-BREF; CTCAE; cross-sectional study.

INTRODUCTION

Gynecological malignancies are frequent among women worldwide, and among them, cervical cancer (CC) and endometrial cancer (EC) are prevalent. CC is the fourth most common among them and the third most incident in Brazil. On the other hand, EC is the sixth most common cancer in women worldwide and the eighth most incident in Brazil. [1,2] Most EC are diagnosed in early stages, and surgery is generally the most common performed treatment. However, depending on surgical staging and prognosis, women may be submitted to adjuvant radiotherapy (RT), or neoadjuvant RT followed by surgery.[3] In CC, few cases are presented in initial stages, in which surgical treatment will be indicated. In specific cases, with angiolymphatic or lymph node invasion or compromised surgical margins, adjuvant RT will be indicated, performed as teletherapy (locoregional) and brachytherapy (local). In advanced stages, treatment of CC consists of chemoradiation. [4]

Radiotherapy usually presents adequate cancer control rates, but it is not exempt from immediate and late complications. Tumor volume, disease stage, patient's clinical condition, RT extension, dose and technique increase the prevalence of gastrointestinal, cutaneous, bladder and genital complications.[5,6] Among the genital complications, vaginal stenosis (VS) is a complaint with broad definition and frequently reported. It is considered as the narrowing and/or shortening of the vaginal canal. [5-8] A review of the literature showed a frequency of 1.2% to 88% of VS after pelvic RT. [9] This wide variability occurs because there is no standardization of the best method for diagnosing VS. This can be assessed by gynecological examination, associated or not with different methods of measuring the vaginal canal and through various subjective classification scales, such as the Common Terminology Criteria for

Adverse Events (CTCAE), validated and widely used in several studies to evaluate the degree of VS. [10,11]

Irradiation can damage mucosa, endothelium, and connective tissue, leading to tissue hypoxia. As a result of tissue adhesions and fibrosis, there may be decreased lubrication, elasticity, and vaginal length. Hypoestrogenism secondary to ovarian irradiation may also play a role in these modifications. In addition to impairing gynecological examination, these sequelae may be associated with sexual dysfunctions and a negative impact on quality of life (QOL). [5-8] A previous study assessed sexual function and quality of life (QOL) were assessed in a study with 80 women with CC before RT. Regarding sexual activity, 30% of women reported being currently active in the past three months; however, there was a large proportion of women with a low total FSFI score. QOL was worse in women with advanced stage of the disease, using chronic medication and who did not undergo cancer surgery.[12]

The use of more than one classification for VS, the impact of RT and the association with pelvic dysfunctions drives the need for further investigation. Thus, we sought to assess the prevalence of VS, vaginal measurements, risk for sexual dysfunction and QOL of women with CC or EC after pelvic RT. We also sought to assess the associated factors with VS in this population.

METHODS AND MATERIALS

Study design and inclusion/exclusion criteria

This was a cross-sectional study carried out at a tertiary, academic hospital, from March 2018 to December 2019 and approved by the local Institutional Review Board. We have followed the STROBE guidelines for observational studies.

Women were invited to participate at the study on the day of their consultation at the gynecological oncology outpatient clinic. Inclusion criteria were women with 18 years and over, diagnosed with CC or EC, with or without previous surgery, who completed RT at least six months ago and who were in menopause. We have excluded women with EC or CC stage IV according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics classification, with evidence of disease progression, with neurological or muscular deficit, previous perineal surgery, history of another type of cancer and women undergoing pelvic floor muscle training (PFMT) or other physical therapy protocol.

After accepting to be enrolled in the study and signing the informed consent, participants underwent an interview and underwent gynecological examination to verify the measurements of the vaginal canal. This part of the exam was performed by the same researcher (T.M.S.), previously trained.

Of 130 enrolled women, 61 were treated for CC and 69 for EC. Twelve patients could not wait for gynecological exam and 118 patients had their vaginal canal measurements assessed, 53 of them with CC and 65 with EC (Figure 1).

Variables

Sociodemographic and clinical data were assessed by a standardized questionnaire. Information about the gynecological tumor and treatment were obtained from patient's medical records.

Primary outcome was the presence of VS, assessed using the validated CTCAE version 5.0. By this classification, VS is graded in: 0 - absence of vaginal stenosis; 1 - asymptomatic, mild vaginal narrowing and/or shortening; 2 - vaginal narrowing and/or shortening that does not interfere with physical examination; 3 - vaginal narrowing

and/or shortening that interferes with the use of tampons, sexual activity or physical examination.[10]

Sexual function was assessed through the validated FSFI questionnaire for Brazilian Portuguese language, an instrument composed of 19 questions referring to six domains: desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction, and pain. Total score was obtained by adding the weighted scores of each domain and varies from 2 to 36 points, with a satisfactory sexual response greater than 26.55 points.[13]

Quality of life was assessed through the validated WHOQOL-BREF, composed of 26 questions, two about general quality of life and another 24 divided into four domains: physical, psychological, social relationships and the environment. In this instrument there was no total score, however, higher scores in their domains represent a better quality of life.[14]

Vaginal measurements - a gynecological examination was performed with the patient in the lithotomy position, after emptying the bladder, to measure the vaginal length and diameter according to a previously described method.[15] Cylinders composed of acrylic material were made by the responsible researcher, graduated in centimeters (from 1 to 20) to measure the length of the vagina and with different diameters in millimeters (15, 20, 25, 30, 35 and 40), which enabled evaluation of diameter of the vaginal canal (Figure 2). The vaginal diameter was estimated by digital palpation and then confirmed using the appropriate cylinder and the vaginal length was measured using a numerical mark on its surface, that is, both measurements were obtained by the same device. Cylinder was covered with lubricated condom and vaseline before being introduced into the patient's vaginal canal to do the measurements. No local anesthetics were applied, and women were assessed all times whether there was any discomfort during this step.

Statistical analysis

Sample size calculation for this study was performed considering a variation of the prevalence of VS after radiotherapy previously reported of 59-69% [15], an alpha of 5%, an error margin of 8.5%, a study power of 90%, comprising 129 women as a minimum number. For this step, we have used the R statistical program, package pwr, function pwr.t.test (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Descriptive analysis was performed, and chi-square or fisher's exact tests were used to compare categorical variables between groups (for expected values less than 5). To compare the numerical variables between two groups, the Mann-Whitney test was used, and among three or more groups the Kruskal-Wallis test, due to the absence of normal distribution of the variables. Univariate and multivariate polytomous logistic regression analyses with stepwise criterion for variable selection were performed to study the association of factors with the degree of VS. Data were analyzed using the SAS System for Windows software (Statistical Analysis System, version 9.4) and a significance level of 5% was adopted.

All data generated and analyzed during this study are included in an institutional repository and can be requested to the corresponding author. As we did not have missing data to correct, no methods were used for this step.

RESULTS

Table 1 shows the general distribution of the participants according to CC and EC groups. Women with CC were significantly younger than those with EC ($p < 0.001$). Almost half of the CC sample had white skin color (49%) and in those with EC, this predominated (65%). Women with EC presented a higher BMI (31.3 ± 6.1) than in those with CC (27.0 ± 5.3), ($p < 0.001$). Regarding marital status, most participants with CC (68%) and with EC (60%) had a partner. Most women with CC were sexually active

with penetration (61%) comparing with those with EC (45%). Women with EC presented more comorbidities ($p=0.006$). Conversely, women with CC presented a higher rate of tobacco use ($p=0.004$). Most of patients were not performing any physical therapy.

Gravidity and parity were statistically higher in the CC group. Menopause time was significantly longer in women with EC ($p<0.001$). Regarding hormone therapy (HT), 24% of patients with CC received some therapy and none of those with EC received ($p<0.001$). Only 15 women performed vaginal dilation, without difference between groups ($p=0.568$). Most of women with CC and EC did not have vaginal bleeding (93% vs 94%) or vaginal discharge (75% vs 88%). On the other hand, the rate of reported dysuria was significantly higher in women with CC (33%) than in those with EC (17%) ($p=0.042$).

Regarding cancer data, most of women with CC had a squamous cell carcinoma tumor (75%), whereas those with EC all had endometrioid carcinoma. Stage 2 (38%) and 3 (29%) were more frequent in patients with CC; in those with EC, stage 1 was significantly more prevalent (62%) ($p=0.004$). Before radiotherapy, 40% of women with CC underwent radical hysterectomy and 100% of women with EC underwent total hysterectomy. In women with CC, teletherapy alone was used in 18% and associated with brachytherapy in 75% compared with those with EC where teletherapy associated with brachytherapy was used in 56% and brachytherapy alone in 40% ($p<0.001$). Dose of teletherapy (51.7 ± 7.1) and brachytherapy (25.2 ± 4.7) were significantly higher in patients with CC than in those with EC (47.1 ± 5.5 vs 22.3 ± 5.7) ($p=0.006$ vs $p=0.004$, respectively). Chemotherapy was associated to RT in 69% of women with CC and in 15% of women with EC ($p<0.001$).

Among patients with CC, VS was reported by 79% of women (16% grade 1, 39% grade 2 and 23% grade 3); in those with EC, 67% had VS (26% grade 1, 29% grade 2 and 11% grade 3). The vaginal length had no difference in both groups (7.2 ± 1.7 vs 6.6 ± 1.8 ; $p=0.072$). The vaginal diameter was shown to be significantly higher ($p=0.047$) in women with EC (25.4 ± 6.3) than in those with CC (23.1 ± 5.7). Risk for sexual dysfunction assessed by FSFI was prevalent within women with CC (88%) or EC (91%). Women with CC presented statistically significant higher FSFI total scores, and excitement, lubrication and orgasm domains than women with EC. However, no differences were seen with regard to WHOQOL-BREF domains between groups.

Tables 2 and 3 displays the association between dependent variables and the distribution of women according to the CTCAE scale for VS. Women with CC presented higher frequency of adeno subtype of cancer when higher VS grades were present ($p=0.04$). They have also presented worse physical domains from WHOQOL-BREF scores with higher grades of VS ($p=0.039$) and vaginal diameters were extremely different between VS grades ($p<0.001$). In women with EC, there was a significantly higher rate of VS in grade 2 and 3 in those with a partner (75%; 100%, respectively) when compared with those without a partner ($p=0.011$) and a significantly higher grades of VS in women with partner ($p=0.011$), without morbidities ($p=0.006$), with shorter menopausal duration ($p=0.022$) and vaginal length ($p=0.025$). They have also presented different FSFI total scores when compared to VS grading ($p=0.021$) and the excitement, orgasm and satisfaction FSFI domains were different among VS grading.

Tables 4 and 5 show the results of univariate and multivariate logistic regression for factors independently associated with higher degrees of VS (CTCAE scale v5.0) for CC or EC. In women with CC, after multivariate analysis, higher degree of VS was

found in younger women (OR=0.931 [0.892-0.971], $p=0.001$), with lower score in FSFI pain domain (OR=0.683 [0.536-0.870], $p=0.002$) and with cervical adenocarcinoma (OR=10.5 [2.24-49.20], $p=0.003$). In EC, after multivariate analysis, higher degree of VS was found in women with a partner (OR=5.07 [1.89-13.63], $p=0.001$), without morbidity (OR=5.05 [1.81–14.07], $p=0.002$), who underwent chemotherapy (OR=5.23 [1.35-20.32], $p=0.017$) and with lower scores in physical domain of WHOQOL- BREF (OR=0.970 [0.47-0.993], $p=0.012$).

DISCUSSION

In this study, VS was highly frequent in women with CC and EC after pelvic RT, with grade 2 being the most prevalent in both groups. Although vaginal length had no difference in both groups, vaginal diameter was significantly wider in women with EC. Risk for sexual dysfunction was frequent in most women with CC and EC. There was no difference in QOL comparing CC and EC group. Within women with CC, higher degrees of VS were associated with younger age, having an adenocarcinoma and lower scores in FSFI pain domain. In women with EC, higher degree of VS was associated with having a partner, having no morbidities, previous chemotherapy and with a lower score in WHOQOL-BREF's physical domain.

A previous cross-sectional study assessed VS by CTCAE v3.0 in 75 women with gynecological cancer (69.3% with CC and 29.3% with EC), and they found a prevalence of 30.7% of VS in the study population, being most of patients with grade 1 (69.6%) [16]. In the present study, the prevalence of VS was much higher (78.6% CC and 66.5% EC) and the most reported grade was two. However, this previous study used the CTCAE scale in its old version, added the population of CC and EC and evaluated women who were in the first months after the end of exclusive brachytherapy, whereas in the present study, the CTCAE scale was used in its most

recent version, women with CC and EC were analyzed separately, had completed pelvic RT, both teletherapy and/or brachytherapy for at least 6 months, therefore, with a greater chance of finding a higher prevalence of VS in higher degrees, which is consistent with its appearance pathophysiology late and worsening the degree over the time.

Although vaginal length had no difference in both groups, vaginal diameter was significantly higher in women with EC. Studies comparing the vaginal canal measurements between these two types of cancer were not found in the literature. However, it is believed that the vaginal diameter was higher in women with EC because this study population was mostly diagnosed in the initial stage (stage 1), with less aggressive treatments, lower doses of RT and with less need for adjuvant chemotherapy than in the CC.

The cylinders of this study that evaluated the dimensions of the vaginal canal were used in a previous longitudinal descriptive study with 139 women with CC. They assessed vaginal diameter and length before and after the end of brachytherapy, teletherapy or both and their differences were calculated. They observed an average variation of $0.6(\pm 1.7)$ mm in diameter and $0.6(\pm 1.3)$ cm in vaginal length and that receiving pelvic RT and having an advanced clinical stage was associated with a higher reduction in vaginal dimensions. The study concluded that most women had slight reductions in vaginal length and diameter. [15] However, although this study has a similar sample size to the current one, they have only included patients with CC, they have measured vaginal dimension in the last day of RT, which justifies the slight reductions in the vaginal canal of their data. The present study, on the other hand, also included women with EC, and although it was carried out in a single evaluation, this

was conducted several months after the end of RT, which justifies the findings of reduced vaginal diameters and lengths in its population.

Risk for sexual dysfunction using the FSFI instrument was present in most women with CC and EC in this study. It is known that sexual dysfunctions are very prevalent in women with gynecological cancer after completing their cancer treatments. The findings of the present study corroborate with other previous studies, such as one that assessed the presence of sexual dysfunction in 84 women with gynecological cancer, with CC being the most common (72.6%), and who underwent exclusive brachytherapy. They found that 53.1% of women had some type of sexual dysfunction, with the most common was dyspareunia (83.3%).[17]

There was no difference in QOL comparing CC and EC group and WHOQOL-BREF scores were not very low. However, women in the present study finished their cancer treatments at least 6 months ago, which would justify their QOL not being too bad in their perceptions, when compared to the time they were being treated. This corroborates with a previous prospective cohort study with 95 women with gynecological cancer who underwent pelvic RT, who also assessed QOL using WHOQOL-BREF, being assessed before, 4 months, 1 year and 3 years after RT. The authors found an improvement in QOL after treatment with RT in women with gynecological cancer.[18]

Vaginal diameter and physical domain of WHOQOL-BREF were lower in CC women with VS in grade 3. In women with EC, VS in grade 3 was associated with lower vaginal length and FSFI satisfaction domain scores. According to CTCAE scale v5.0, grade 3 is the worst score regarding the presence of VS, which may affect the use of tampons, sexual activity, or physical examination. [10]

Higher degrees of VS were associated with younger age, having adenocarcinoma and lower scores in FSFI pain domain in women with CC. It is known according to the literature that women have a higher risk of complications after RT, such as VS, with advancing age, especially after 50 years.[8] However, the higher risk of a severe VS found in the present study was in younger women with CC. This probably occurred because the scale used to graduate VS (CTCAE) is subjective, with the patient reporting her degree of VS according to her own perception, and most of the older women in the study were not sexually active, that is, they had no perception of the narrowing and/or shortening of their vaginal canal, and this might have influenced in their reports by saying that they've had no VS or that it was a mild degree. The younger ones, on the other hand, were mostly sexually active, and therefore had a perception of changes in their vaginal canal, as they were followed by sexual dysfunction. Lower score in FSFI pain domain associated with a higher risk of severe VS in this study is in line with the findings in the literature, as it is known that VS is associated with sexual dysfunction, especially dyspareunia [17,19,20]. About the histopathological tumor type, it is also known from the literature that adenocarcinomas are more aggressive, which justifies being associated with a higher risk of a severe VS in this population.[21]

In EC, higher degree of VS was found in those with a partner, without morbidities, who underwent chemotherapy and with a lower score in WHOQOL-BREF physical domain. However, it is known in the literature that performing sexual activity with penetration can help reduce the risk of VS. [8,22] Perhaps the presence of a partner not always mean presence of sexual intercourse. Regarding morbidity, according to the literature, the higher the number of morbidities, the more severe VS is expected. [8,20] Conversely, in this study, a higher risk of VS was shown in women

without morbidities. The more combined treatments for cancer, the higher the chances of complications and to a severe VS, according to the literature. [8,23]. This data reinforces the findings of this study, in which there was an association of women who undergo chemotherapy in addition to RT having a higher risk of a severe VS. And, a lower score in WHOQOL-BREF physical domain shows that QOL was worse, that is, there was a higher risk of a severe VS in women with lower scores in the WHOQOL-BREF physical domain, which corroborates with findings in the literature that VS has a negative impact on patients' QOL, especially on sexual QOL. [24,25]

The strengths of this study are that vaginal length and diameter were assessed using an objective method to compare with VS, that was assessed by a subjective scale; we have included the two most frequent gynecological malignancies. Our limitations are the cross-sectional study design, which does not allow to establish causality, that is, we cannot say that sexual dysfunction is a consequence of pelvic radiotherapy. Another point is the lack of a control group, and the lack of physical measurements before radiotherapy to see whether these findings were present or not before this intervention. We have used a single instrument to study sexual function, and we know that this may not be sufficient and the lack of objective measurements to defining VS *per se*.

VS has a high prevalence among gynecological cancer patients after pelvic RT and risk for sexual dysfunction is also high for CC and EC. There is a need for health professionals who deal with this population to be attentive and prepared, adopting preventive measures for VS and other possible complications of treatments for gynecological cancer.

Author Contributions

TMSiqueira: Project development, data collection, data analysis, manuscript writing/editing

SFM Derchain, LGO Brito: Project development, data data analysis, manuscript writing/editing

CRT Juliato, MP Pinto e Silva, HC Machado: Data analysis, manuscript editing

All authors approved the final version of the manuscript

Compliance with Ethical Standards

Ethical approval: Institutional Review Board has approved this study – Women’s Hospital, Campinas, Brazil – number CAAE 98061018.3.0000.5404.

Funding

First author (T.M.S.) was the recipient of a scholarship sponsored by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Code 001

Conflict of interest

The authors have no conflict of interests to declare

Informed consent

Patients read and signed the informed consent prior to enrolling in the study

Availability of data and material: Deidentified data in a spreadsheet can be requested to the corresponding author.

References

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics (2018) 2018 GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 68(6):394-424.
3. Lee YC, Lheureux S, Oza AM (2017). Treatment Strategies for Endometrial Cancer: Current Practice and Perspective. *Current opinion in obstetrics & gynecology.* 29(1).
4. Annede P, Gouy S, Haie-Meder C, Morice P, Chargari C (2019) [Place of Radiotherapy and Surgery in the Treatment of Cervical Cancer Patients]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 23(6-7).
5. Park HS, Ratner ES, Lucarelli L, Polizzi S, Higgins SA, Damast S (2015) Predictors of vaginal stenosis after intravaginal high-dose-rate brachytherapy for endometrial carcinoma. *Brachytherapy* 14(4):464-70.
6. Rosa LM, Hammerschmidt KSA, Radünz V, Ilha P, Tomasi AVR, Valcarenghi RV (2016) Evaluation and classification of vaginal stenosis after brachytherapy. *Texto Contexto Enferm* 1-8.
7. Bruner DW, Nolte SA, Shahin MS, Huang HQ, Sobel E, Gallup D, et al. (2006) Measurement of vaginal length: Reliability of the vaginal sound--a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Cancer.* 16(5):1749-55.
8. Morris L, Do V, Chard J, Brand AH. Radiation-induced vaginal stenosis: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017; 9:273-9.
9. Silva MPP, Gannuny CS, Aiello NA, Higinio MAR, Ferreira NO, Oliveira MMF (2010). Métodos Avaliativos para Estenose Vaginal Pós-Radioterapia. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 71-83.
10. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017: 129.
11. Silva RDN, Rosa LM, Radünz V, Cesconetto D (2018). Evaluation and classification of vaginal stenosis in brachytherapy: instrument content validation for nurses. *Texto Contexto Enferm.* 27(2):1-12.
12. Grion RC, Baccaro LF, Vaz AF, Costa-Paiva L, Conde DM, Pinto-Neto AM (2016) Sexual function and quality of life in women with cervical cancer before radiotherapy: a pilot study. *Arch Gynecol Obstet.* 293(4):879-86.
13. Thiel Rdo R, Dambros M, Palma PC, Thiel M, Riccetto CL, Ramos M de F (2008) [Translation into Portuguese, cross-national adaptation and validation of the Female Sexual Function Index]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 30(10):504-10.
14. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. (2000) [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. *Rev Saude Publica* 34(2):178-83.
15. Martins J, Vaz AF, Grion RC, Esteves SCB, Costa-Paiva L, Baccaro LF (2017). Factors associated with changes in vaginal length and diameter during pelvic radiotherapy for cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 296(6):1125-33.
16. Dias M, Custódio LL, Bragante KC, Patrício JJS, Roussenq SC, Zomkowski K, et al. (2018) Prevalence of vaginal stenosis in the physical therapy evaluation after high dose rate brachytherapy at a referral center in southern Brazil. *J Sex Med.* 15:123-407:665.

17. Dias M, Custódio LL, Patrício JJS, Bragante KC, Zomkovski K, Sperandio FF, et al. (2018) Sexual dysfunctions after high dose rate brachytherapy for gynaecological cancer treatment. *J Sex Med.* 15:123-407:272.
18. Vaz AF, Conde DM, Costa-Paiva L, Morais SS, Esteves SB, Pinto-Neto AM (2011) Quality of life and adverse events after radiotherapy in gynecologic cancer survivors: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 284(6):1523-31.
19. Correa CS, Leite IC, Andrade AP, de Souza Sergio Ferreira A, Carvalho SM, Guerra MR (2016) Sexual function of women surviving cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 293(5):1053-63.
20. Damast S, Jeffery DD, Son CH, Hasan Y, Carter J, Lindau ST, et al. (2019) Literature Review of Vaginal Stenosis and Dilator Use in Radiation Oncology. *Pract Radiat Oncol.* 9(6):479-91.
21. Santos F, Pacheco MA, Morera JLE, Lagoa AA (2018) Cervical adenocarcinoma: a clinical challenge. *Acta Obstet Ginecol Port.* 12(1):8-13.
22. Pessi MR, Feuerchutte KK, Rosa LM, Hammerschmidt KSdA, Radünz V, Alvarez AM (2016) Prevention of vaginal stenosis after brachytherapy: nursing intervention. *Rev enferm UFPE on line.* 3495-502.
23. Kirchheiner K, Nout RA, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Mahantshetty U, Segedin B, et al. (2016) Dose-effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. *Radiother Oncol.* 118(1):160-6.
24. Stahl JM, Qian JM, Tien CJ, Carlson DJ, Chen Z, Ratner ES, et al. (2019) Extended duration of dilator use beyond 1 year may reduce vaginal stenosis after intravaginal high-dose-rate brachytherapy. *Support Care Cancer* 27(4):1425-33.
25. Akbaba S, Oelmann-Avendano JT, Krug D, Arians N, Bostel T, Hoerner-Rieber J, et al (2019) The impact of vaginal dilator use on vaginal stenosis and sexual quality of life in women treated with adjuvant radiotherapy for endometrial cancer. *Strahlenther Onkol* 195(10):902-12.

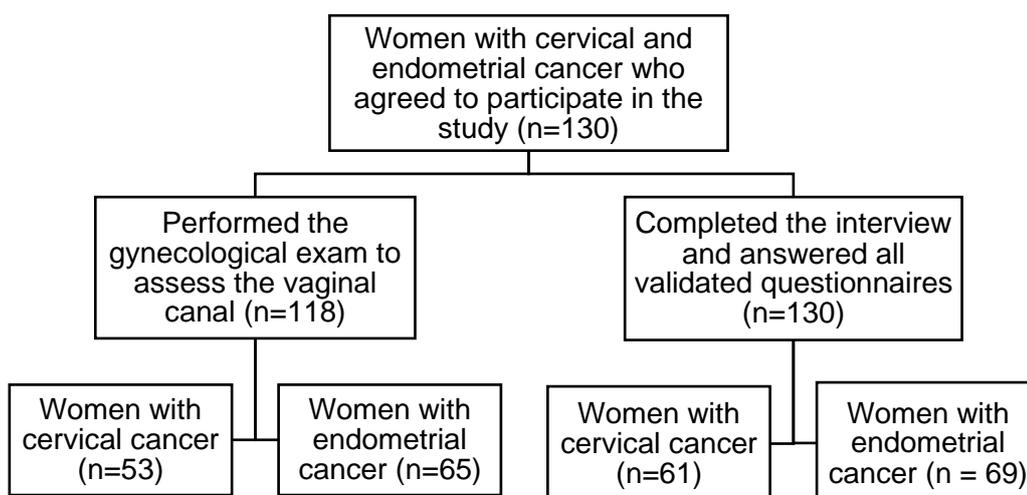


Figure 1: Flowchart describing all steps from enrolled patients.

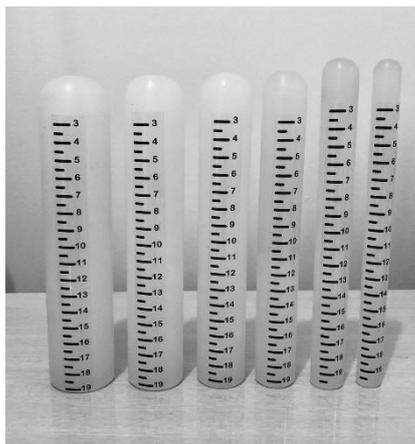


Figure 2: Cylinders composed of acrylic material, graduated in centimeters (1 to 20) and with different diameters in millimeters (15, 20, 25, 30, 35 and 40).

Table 1: Sociodemographic, personal, and clinical data of participants with cervical (CC) or endometrial (EC) cancer

Variables	CC (n=61)	EC (n=69)	p-value
Age (years) f(%)			
<55	37 (60.6)	9 (13.0)	<0.001*
≥55	24 (39.3)	60 (86.9)	
Skin color f(%)			
White	30 (49.1)	45 (65.2)	
Other	31 (50.8)	24 (34.7)	0.065*
BMI (Kg/m²) M±SD	27.0±5.3	31.3±6.1	<0.001**
Years of education M±SD	7.8±4.5	6.7±4.2	0.199**
Marital status f(%)			
With partner	42 (68.8)	42 (60.8)	0.342*
Without partner	19 (31.1)	27 (39.1)	
Penetration sexual activity f(%)			
Yes	37 (60.6)	31 (44.9)	0.073*
No	24 (39.3)	38 (55.0)	
Comorbidities f(%)			
Absent	35 (57.3)	23 (33.3)	0.006*
Present	26 (42.6)	46 (66.6)	
Smoking f(%)			
Yes	11 (18.0)	2 (2.9)	0.004*
No	50 (81.9)	67 (97.1)	
Physical activity f(%)			
Yes	14 (22.9)	18 (26.0)	0.679*
No	47 (77.0)	51 (73.9)	
Obstetric data M±SD			
Gravidity	4.6±3.9	3.0±1.9	0.027**
Vaginal delivery	3.1±3.1	1.8±2.0	0.013**
Cesarean section	0.7±1.0	1.0±1.2	0.225**
Abortion	0.8±1.9	0.2±0.4	0.194**
Menopause time (months) M±SD			
	119.2±116.1	171.0±94.6	<0.001**
HT f(%)			
Yes	15 (24.5)	0 (0.0)	<0.001*

No	46 (75.4)	69 (100.0)	
Vaginal dilation f(%)			
Yes	6 (9.8)	9 (13.0)	0.568*
No	55 (90.1)	60 (86.9)	
Vaginal bleeding f(%)			
Yes	4 (6.5)	4 (5.8)	1.000***
No	57 (93.4)	65 (94.2)	
Vaginal discharge f(%)			
Yes	15 (24.5)	8 (11.5)	0.053*
No	46 (75.4)	61 (88.4)	
Dysuria f(%)			
Yes	20 (32.7)	12 (17.3)	0.042*
No	41 (67.2)	57 (82.6)	
Histopathological type f(%)			
Squamous cell carcinoma	46 (75.4)	-	-
Adenosquamous carcinoma	6 (9.8)	-	-
Adenocarcinoma	9 (14.5)	-	-
Endometrioid carcinoma	-	69 (100.0)	-
Cancer staging f(%)			
1	20 (32.7)	43 (62.3)	
2	23 (37.7)	14 (20.2)	0.004*
3	18 (29.5)	12 (17.3)	
Surgery f(%)			
Yes	24 (39.3)	69 (100.0)	<0.001*
No	37 (60.6)	0 (0.0)	
RT type f(%)			
Teletherapy	11 (18.0)	2 (2.9)	<0.001*
Brachytherapy	4 (6.5)	28 (40.5)	
Teletherapy + brachytherapy	46 (75.4)	39 (56.5)	
RT time (months) f(%)			
<60	40 (65.5)	42 (60.8)	0.579*
>=60	21 (34.4)	27 (39.1)	
RT dose (Gy) N (M±SD)			
Teletherapy	57 (51.7±7.1)	41 (47.1±5.5)	0.006**
Brachytherapy	50 (25.2±4.7)	67 (22.3±5.7)	0.004**

Chemotherapy f(%)			
Yes	42 (68.8)	10 (14.4)	<0.001*
No	19 (31.1)	59 (85.5)	
VS degree (CTCAE) f(%)			
0	13 (21.3)	23 (33.3)	
1	10 (16.3)	18 (26.0)	0.086*
2	24 (39.3)	20 (28.9)	
3	14 (22.9)	8 (11.5)	
Vaginal length (cm) M±SD	7.2±1.7	6.6±1.8	0.072**
Vaginal diameter (mm) M±SD	23.1±5.7	25.4±6.3	0.047**
Risk for sexual dysfunction (FSFI) f(%)			
<26.5	54 (88.5)	63 (91.3)	0.598*
≥26.5	7 (11.4)	6 (8.7)	
FSFI M±SD			
Total score	15.1±9.2	11.5±9.0	0.027**
Desire	2.7±1.3	2.4±1.4	0.171**
Excitement	2.0±1.8	1.3±1.7	0.013**
Lubrication	2.0±2.0	1.4±2.0	0.034**
Orgasm	2.3±2.1	1.4±1.9	0.018**
Satisfaction	3.5±1.4	3.2±1.4	0.237**
Pain	2.4±2.2	1.7±2.2	0.053**
WHOQOL-BREF M±SD			
Physical	57.6±18.6	58.8±20.1	0.770**
Psychological	62.3±13.5	63.6±14.8	0.389**
Social relationships	64.4±16.1	65.3±17.1	0.609**
Environment	57.2±10.7	57.4±13.2	0.815**

Note: Data presented in mean (M), standard deviation (SD), absolute frequency (f) and percentage (%). N: number of patients; CC: cervical cancer; EC: endometrial cancer; BMI: body mass index; kg/m²; HT: hormone therapy; RT: radiotherapy; VS: vaginal stenosis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Effects; FSFI: Female Sexual Function Index; WHOQOL-BREF: shortened version of the World Health Organization questionnaire. *Chi-square test; **Mann-Whitney test; ***Fisher's exact test.

Table 2: Comparison of categorical variables with degrees of vaginal stenosis (CTCAE scale v5.0) for cervical and endometrial cancer

VARIABLES	CC (n=61)					EC (n=69)				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p-value	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p-value
CTCAE f(%)	13 (21.3)	10 (16.3)	24 (39.3)	14 (22.9)		23 (33.3)	18 (26.1)	20 (28.9)	8 (11.6)	
Age (years)										
<55	5 (38.4)	4 (40.0)	17 (70.8)	11 (78.5)	0.060*	2 (8.7)	1 (5.5)	5 (25.0)	1 (12.5)	0.307**
>=55	8 (61.5)	6 (60.0)	7 (29.1)	3 (21.4)		21 (91.3)	17 (94.4)	15 (75.0)	7 (87.5)	
Skin color										
White	5 (38.4)	6 (60.0)	12 (50.0)	7 (50.0)	0.783*	16 (69.5)	12 (66.6)	13 (65.0)	4 (50.0)	0.795*
Other	8 (61.5)	4 (40.0)	12 (50.0)	7 (50.0)		7 (30.4)	6 (33.3)	7 (35.0)	4 (50.0)	
Marital status										
With partner	7 (53.8)	8 (80.0)	19 (79.1)	8 (57.1)	0.270*	10 (43.4)	9 (50.0)	15 (75.0)	8	0.011**
Without partner	6 (46.1)	2 (20.0)	5 (20.8)	6 (42.8)	*	13 (56.5)	9 (50.0)	5 (25.0)	(100.0) 0 (0.0)	
Penetration sexual activity										
Yes	6 (46.1)	8 (80.0)	17 (70.8)	6 (42.8)	0.132*	7 (30.4)	7 (38.8)	14 (70.0)	3 (37.5)	0.059**
No	7 (53.8)	2 (20.0)	7 (29.1)	8 (57.1)		16 (69.5)	11 (61.1)	6 (30.0)	5 (62.5)	
Morbidities										
Absent	7 (53.8)	6 (60.0)	14 (58.3)	8 (57.1)	0.991*	5 (21.7)	5 (27.7)	6 (30.0)	7 (87.5)	0.006*
Present	6 (46.1)	4 (40.0)	10 (41.67)	6 (42.8)		18 (78.2)	13 (72.2)	14 (70.0)	1 (12.5)	
Smoking										

Adenosquamous carcinoma	13 (100.0)	10 (100.0)	15 (62.5)	8 (57.1)		-	-	-	-	
					0.040*					
Adenocarcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.6)	2 (14.2)	*	-	-	-	-	-
Endometrioid carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (20.8)	4 (28.5)		-	-	-	-	
	-	-	-	-		23 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)	8 (100.0)	
Cancer staging										
1	8 (61.5)	2 (20.0)	6 (25.0)	4 (28.5)	0.313*	16 (69.5)	12 (66.6)	11 (55.0)	4 (50.0)	0.812**
2	3 (23.0)	4 (40.0)	9 (37.5)	7 (50.0)	*	5 (21.7)	3 (16.6)	4 (20.0)	2 (25.0)	
3	2 (15.3)	4 (40.0)	9 (37.5)	3 (21.4)		2 (8.7)	3 (16.6)	5 (25.0)	2 (25.0)	
Surgery										
Yes	4 (30.7)	1 (10.0)	10 (41.67)	9 (64.2)	0.052*	23 (100.0)	18 (100.0)	20 (100.0)	8 (100.0)	-
No	9 (69.2)	9 (90.0)	14 (58.3)	5 (35.7)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
RT type										
Teletherapy	3 (23.0)	3 (30.0)	4 (16.6)	1 (7.1)		1 (4.3)	1 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Brachytherapy	1 (7.6)	1 (10.0)	1 (4.1)	1 (7.1)	0.730*	12 (52.1)	7 (38.8)	6 (30.0)	3 (37.5)	0.634**
Teletherapy + brachytherapy	9 (69.2)	6 (60.0)	19 (79.1)	12 (85.7)	*	10 (43.4)	10 (55.5)	14 (70.0)	5 (62.5)	
RT time										
(months)										
<60	7 (53.8)	9 (90.0)	13 (54.1)	11 (78.5)		16 (69.5)	8 (44.4)	14 (70.0)	4 (50.0)	
>=60	6 (46.1)	1 (10.0)	11 (45.8)	3 (21.4)	0.121*	7 (30.4)	10 (55.5)	6 (30.0)	4 (50.0)	0.272**
					*					

Chemotherapy										
Yes	7 (53.8)	7 (70.0)	18 (75.0)	10 (71.4)	0.657*	1 (4.3)	2 (11.1)	4 (20.0)	3 (37.5)	
No	6 (46.1)	3 (30.0)	6 (25.0)	4 (28.5)	*	22 (95.6)	16 (88.8)	16 (80.0)	5 (62.5)	0.109**
Risk for sexual dysfunction (FSFI cutoff)										
<26.5					0.373*					0.694**
>=26.5	11 (84.6)	8 (80.0)	21 (87.5)	14 (100.0)	*	21 (91.3)	17 (94.4)	17 (85.0)	8 (100.0)	
	2 (15.3)	2 (20.0)	3 (12.5)	0 (0.0)		2 (8.7)	1 (5.5)	3 (15.0)	0 (0.0)	

Note: Absolute frequency (f) and percentage (%). CC: cervical cancer; EC: endometrial cancer; HT: hormone therapy; RT: radiotherapy; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Effects; FSFI: Female Sexual Function Index; *Chi-square test; **Fisher's exact test.

Table 3: Comparison of numerical variables with degrees of vaginal stenosis (CTCAE scale v5.0) for cervical and endometrial cancer

VARIABLES	CC (n=61)					EC (n=69)					
	CTCAE	Grade 0 (n=13)	Grade 1 (n=10)	Grade 2 (n=24)	Grade 3 (n=14)	p- value*	Grade 0 (n=23)	Grade 1 (n=18)	Grade 2 (n=20)	Grade 3 (n=8)	p- value*
BMI (Kg/m ²)											
M±SD		27.7±5.3	27.7±4.8	27.7±6.0	24.7±4.3	0.418	31.3±5.7	31.2±6.2	31.8±7.3	30.2±4.7	0.933
Study (years)											
M±SD		6.2±4.7	6.3±4.5	8.9±4.0	8.4±4.7	0.168	5.7±4.8	5.7±2.8	8.6±4.2	7.1±3.8	0.059
Pregnancy M±SD											
		5.3±3.6	5.3±4.1	4.3±2.4	4.1±5.9	0.355	3.4±2.1	3.1±1.9	2.9±1.5	2.2±1.5	0.350
Menopause time (months) M±SD						0.209					0.022
		173.5±147.2	132.3±112.4	101.4±93.4	89.9±115.9		204.7±101.6	192.2±81.0	119.6±76.5	155.0±99.8	
RT dose (Gy)											
N (M±SD)											
Teletherapy		12 (51.4±7.1)	9 (51.4±7.5)	23 (54.0±6.9)	13 (48.3±6.3)	0.138	11 (47.3±5.8)	11 (44.5±3.5)	14 (47.8±5.2)	5 (50.0±8.5)	0.264
Brachytherapy		10 (27.0±3.9)	7 (26.8±3.0)	20 (25.2±4.5)	13 (23.0±5.6)	0.137	22 (21.7±5.0)	17 (23.1±6.4)	20 (21.7±5.6)	8 (23.7±6.4)	0.799
Vaginal length (cm)											
N (M±SD)						0.297					0.025
		10 (7.6±1.7)	9 (8.1±2.0)	20 (7.2±1.4)	14 (6.5±1.8)		21 (7.6±1.8)	17 (6.4±1.1)	19 (6.5±1.8)	8 (5.0±2.0)	

Vaginal diameter (mm)										0.154
N (M±SD)	10 (28.5±5.3)	9 (24.4±4.6)	20 (23.5±4.3)	14 (17.8±4.2)	<0.001	21 (26.6±6.1)	17 (26.7±6.3)	19 (25.0±5.7)	8 (20.6±6.7)	
FSFI										
M±SD										
Total score	13.7±11.9	18.2±8.9	16.2±8.2	12.3±8.4	0.370	10.3±9.6	8.6±6.9	16.6±9.0	9.1±7.5	0.021
D_desire	2.5±1.5	2.8±1.0	2.7±1.4	2.7±1.2	0.836	2.1±1.4	2.2±1.5	3.0±1.4	2.3±1.1	0.082
D_excitement	1.6±1.9	2.4±1.5	2.4±1.8	1.6±1.9	0.452	0.9±1.5	0.6±1.2	2.5±1.9	0.7±1.1	0.004
D_lubrication	2.0±2.5	2.8±2.1	2.0±1.8	1.4±1.7	0.450	1.1±2.0	0.9±1.9	2.2±2.1	1.3±2.1	0.054
D_orgasm	1.9±2.3	2.6±1.7	2.6±2.0	2.0±2.3	0.676	1.1±1.9	0.7±1.5	2.6±2.0	1.3±1.7	0.018
D_satisfaction	3.0±1.6	3.7±1.3	3.8±1.2	3.2±1.4	0.208	3.3±1.2	2.8±1.3	3.8±1.5	2.4±1.3	0.038
D_pain	2.6±2.9	3.7±2.1	2.4±2.0	1.2±1.4	0.078	1.7±2.6	1.2±2.2	2.4±2.1	0.8±1.2	0.255
WHOQOL-BREF										
M±SD										
Physical	65.1±18.2	65.0±14.7	57.2±16.8	46.1±19.9	0.039	61.1±20.5	63.1±19.4	55.7±19.6	50.0±21.7	0.265
Psychological	66.3±13.2	62.0±7.7	64.0±10.4	55.9±19.7	0.379	63.5±14.0	64.8±14.0	62.9±17.1	63.0±15.6	0.841
Social relationships	66.6±18.9	69.1±11.8	63.5±16.4	60.7±16.1	0.714	66.6±17.0	67.5±15.3	65.4±18.1	56.2±19.2	0.576
Environment	61.7±10.1	56.8±5.8	57.2±10.0	53.3±14.0	0.571	58.1±13.8	60.2±11.9	56.0±14.2	52.7±12.3	0.437

Note: Data presented in mean (M), standard deviation (SD). CC: cervical cancer; EC: endometrial cancer; BMI: body mass index; kg/m²; RT: radiotherapy; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Effects; FSFI: Female Sexual Function Index; WHOQOL-BREF: shortened version of the World Health Organization questionnaire; *P-value for the Kruskal-Wallis test.

Table 4: Univariate logistic regression (with stepwise criteria for selection of variables) to verify the factors associated with higher degrees of vaginal stenosis (CTCAE v5.0) for cervical (CC) or endometrial cancer (EC)

VARIABLES	CATEGORIES	p-value	CC (n=61)		p-value	EC (n=69)	
			O.R.*	CI 95% O.R.*		O.R.**	CI 95% O.R.**
Age (years)	≥55 years (ref.)	---	1.00	---	---	1.00	---
	<55 years	0.010	3.63	1.36 – 9.72	0.236	2.16	0.60 – 7.74
Skin color	White (ref.)	---	1.00	---	---	1.00	---
	Other	0.721	0.85	0.34 – 2.11	0.410	1.46	0.59 – 3.58
Marital status	Without partner (ref.)	---	1.00	---	---	1.00	---
	With partner	0.921	1.05	0.39 – 2.81	0.003	4.18	1.64 – 10.67
Penetration sexual activity	No (ref.)	---	1.00	---	---	1.00	---
	Yes	0.659	0.81	0.32 – 2.06	0.068	2.26	0.94 – 5.14
Study (years)	Continuous variable	0.078	1.099	0.989 – 1.220	0.035	1.120	1.008 – 1.244
BMI (Kg/m ²)	Continuous variable	0.176	0.942	0.864 – 1.027	0.934	0.997	0.930 – 1.069
Morbidities	Present (ref.)	---	1.00	---	---	1.00	---
	Absent	0.902	1.06	0.42 – 2.66	0.009	3.50	1.36 – 9.03
Smoking	No (ref.)	---	1.00	---	---	1.00	---
	Yes	0.933	1.05	0.32 – 3.44	0.428	0.33	0.02 – 5.18
Physical activity	No (ref.)	---	1.00	---	---	1.00	---
	Yes	0.687	0.80	0.27 – 2.36	0.347	1.60	0.60 – 4.22
Menopause (months)	time Continuous variable	0.030	0.995	0.991 – 0.999	0.007	0.993	0.988 – 0.998
HT	No (ref.)	---	1.00	---	-	-	-

	Yes	0.073	2.73	0.91 – 8.18			
Pregnancy	Continuous variable	0.219	0.928	0.823 – 1.046	0.110	0.828	0.656 – 1.044
Vaginal bleeding	No (ref.)	---	1.00	---	---	1.00	---
	Yes	0.343	2.50	0.38 – 16.49			
					0.316	2.56	0.41 – 16.08
Vaginal discharge	No (ref.)	---	1.00	---	---	1.00	---
	Yes	0.205	2.01	0.68 – 5.90	0.047	4.06	1.02 – 16.15
Dysuria	No (ref.)	---	1.00	---	---	1.00	---
	Yes	0.028	3.13	1.13 – 8.66	0.961	0.97	0.32 – 3.00
Histopathological type	Squamous cell carcinoma (ref.)	---	1.00	---			
	Adenosquamous carcinoma	0.053	5.07	0.98 – 26.31	-	-	-
	Adenocarcinoma	0.009	6.86	1.63 – 28.76			
Cancer staging	I (ref.)	---	1.00	---	---	1.00	---
	II	0.081	2.69	0.89 – 8.18	0.663	1.28	0.43 – 3.80
	III	0.262	1.95	0.61 – 6.23	0.133	2.45	0.76 – 7.92
Surgery	No (ref.)	---	1.00	---	-	-	-
	Yes	0.018	3.28	1.22 – 8.80			
RT type	Teletherapy (ref.)	---	1.00	---	---	1.00	---
	Brachytherapy	0.719	1.46	0.18 – 11.63	0.612	2.07	0.13 – 34.18
	Teletherapy + Brachytherapy	0.187	2.25	0.67 – 7.51	0.323	4.08	0.25 – 66.30
Teletherapy dose		0.437	0.974	0.911 – 1.041	0.213	1.068	0.963 – 1.185

Brachytherapy dose	Continuous variable	0.021	0.871	0.775 – 0.980	0.657	1.017	0.943 – 1.098
RT time (months)	<60 months (ref.)	---	1.00	---	---	1.00	---
	≥60 months	0.561	0.75	0.29 – 1.96	0.656	1.22	0.51 – 2.92
Chemotherapy	No (ref.)	---	1.00	---	---	1.00	---
	Yes	0.303	1.68	0.63 – 4.52	0.020	4.52	1.27 – 16.10
Vaginal length (cm)		0.045	0.739	0.549 – 0.994	<0.001	0.618	0.469 – 0.813
	Continuous variable						
Vaginal diameter (mm)		<0.001	0.762	0.679 – 0.856	0.036	0.925	0.861 – 0.995
	Continuous variable						
Sexual dysfunction (FSFI)	No (ref.)	---	1.00	---	---	1.00	---
	Yes	0.209	2.53	0.60 – 10.70	0.983	0.98	0.22 – 4.46
FSFI Total score		0.495	0.983	0.935 – 1.033	0.185	1.033	0.985 – 1.084
Desire		0.705	1.070	0.755 – 1.515	0.169	1.235	0.914 – 1.669
Excitement		0.937	0.990	0.773 – 1.268	0.073	1.256	0.979 – 1.611
Lubrication	Continuous variable	0.293	0.886	0.707 – 1.110	0.175	1.156	0.938 – 1.424
Orgasm		0.934	1.009	0.813 – 1.253	0.069	1.229	0.984 – 1.534
Satisfaction		0.663	1.075	0.777 – 1.486	0.837	0.969	0.716 – 1.311
Pain		0.027	0.789	0.639 – 0.973	0.931	1.008	0.836 – 1.216
WHOQOL-BREF							
Physical		0.003	0.959	0.933 – 0.986	0.140	0.984	0.963 – 1.005
Psychological		0.039	0.963	0.930 – 0.998	0.861	0.997	0.969 – 1.027
Social relationships	Continuous variable	0.203	0.981	0.954 – 1.010	0.2520.313	0.985	0.961 – 1.011
Domain_environment		0.045	0.955	0.913 – 0.999		0.983	0.952 – 1.016

Note: BMI: body mass index; kg/m²; HT: hormone therapy; RT: radiotherapy; FSFI: Female Sexual Function Index; *OR (Odds Ratio) = Risk ratio for degree of stenosis; (n = 13 '0', n = 10 '1', n = 24 '2' and n = 14 '3'). 95% CI OR = 95% confidence interval for the risk ratio. Ref.: reference level. Proportional risk models; ** OR (Odds Ratio) = Risk ratio for degree of stenosis; (n = 23 '0', n = 18 '1', n = 20 '2' and n = 8 '3').Ref.: reference level. Proportional risk models.

Table 5: Multivariate logistic regression (with stepwise criteria for selection of variables) to verify factors associated with higher degrees of vaginal stenosis (CTCAE v5.0) in cervical cancer (CC;n=61) or endometrial cancer (EC;n=69)

SELECTED VARIABLES (CC)	CATEGORIES	p-value	O.R.*	95%CI
Age	Continuous variable (years)	0.001	0.931	0.892 – 0.971
FSFI_pain	Continuous variable	0.002	0.683	0.536 – 0.870
Histopathological tumor type	Squamous cell carcinoma (ref.)	---	1.00	---
	Adenosquamous carcinoma	0.344	2.31	0.41 – 13.09
	Adenocarcinoma	0.003	10.50	2.24 – 49.20
SELECTED VARIABLES (EC)				
Marital status	Without partner (ref.)	---	1.00	---
	With partner	0.001	5.07	1.89 – 13.63
Morbidities	Present (ref.)	---	1.00	---
	Absent	0.002	5.05	1.81 – 14.07
Chemotherapy	No (ref.)	---	1.00	---
	Yes	0.017	5.23	1.35 – 20.32
WHOQOL-BREF_physical	Continuous variable	0.012	0.970	0.947 – 0.993

Note: For CC calculation: FSFI: Female Sexual Function Index; *OR (Odds Ratio) = Risk ratio for degree of stenosis; (n = 13 '0', n = 10 '1', n = 24 '2' and n = 14 '3'). 95% CI OR = 95% confidence interval for the risk ratio. Stepwise criterion for selecting variables. Ref.: reference level. Proportional risk models. For EC calculation: WHOQOL-BREF: shortened version of the World Health Organization questionnaire; *OR (Odds Ratio) = Risk ratio for degree of stenosis; (n = 23 '0', n = 18 '1', n = 20 '2' and n = 8 '3'). 95% CI OR = 95% confidence interval for the risk ratio. Stepwise criterion for selecting variables. Ref.: reference level. Proportional risk models.

Artigo 2 - Pelvic floor muscles function assessment by digital palpation and translabial ultrasound of women with cervical or endometrial cancer after pelvic radiotherapy: a cross-sectional study

Thaís de Moraes Siqueira¹, PT

Natalia Martinho^{1,2}, PT, PhD

Rodrigo Menezes Jales¹, MD, PhD

Sophie Francoise Mauricette Derchain¹, MD, PhD

Cassia Raquel Teatin Juliato, MD, PhD

Luiz Gustavo Oliveira Brito¹, MD, PhD lgobrito@gmail.com ORCID 0000-0002-7364-4718

¹Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas - UNICAMP, Campinas, SP, Brazil

²Physiotherapy Course, Regional University Center of Espírito Santo do Pinhal—UNIPINHAL, Espírito Santo do Pinhal, SP, Brazil

Corresponding author:

Luiz Gustavo Oliveira Brito

Rua Alexander Fleming 101 – Cidade Universitária – Campinas – SP - Brazil

Zipcode 13083-881 – Email: lgobrito@gmail.com Phone: +5519-35319595

Short Title: PFM function after pelvic radiotherapy

Keywords: pelvic floor, digital palpation, translabial ultrasound, cervical cancer, endometrial cancer, pelvic radiotherapy

Contribution

What does this work add to what is already known?

This work has shown that there were no major differences in pelvic floor muscles (PFM) function between women with cervical (CC) and endometrial cancer (EC) that underwent pelvic radiotherapy. However, clinical and radiotherapy data presented some correlations with CC and EC. Moreover, PFM function assessed by translabial ultrasound found differences between baseline and contraction of the lower puborectalis muscle thickness between CC and EC patients.

What are the clinical implications of this work?

Our results showed that through clinical examination, no difference was detected on strength of pelvic floor muscles (PFM) between women with cervical and endometrial cancer. However, when PFM were assessed by translabial ultrasound, differences between baseline and contraction phases of the lower puborectalis muscle thickness were perceived between the groups; this might suggest that ultrasound is a more sensitive resource for assessing PFM function and should be more used in clinical practice by health professionals.

ABSTRACT

Objectives: We sought to assess the pelvic floor muscles (PFM) function through digital palpation and four-dimensional translabial ultrasound (4D TLUS) of women with cervical cancer (CC) or endometrial cancer (EC) who underwent pelvic radiotherapy (RT).

Methods: Cross-sectional study that included 64 women (26 with CC and 38 with EC). PFM function was assessed by digital palpation, grading muscle strength according to the Modified Oxford Scale and by 4D TLUS. Ultrasonographic variables were: levator plate angle, hiatal area, puborectalis muscle thickness, puborectalis strain and levator ani muscle integrity. These variables were also correlated with clinical and sociodemographic data from all these patients. A 5% significance level was adopted.

Results: When assessed by digital palpation, no significant difference was found in PFM strength between women with CC and EC ($p=0.747$). However, when assessed by 4D TLUS, women with CC presented greater thickening of left ($p=0.039$) and right ($p=0.014$) lower portion of puborectalis muscle during PFM contraction compared to those with EC. Women who finished RT less than 60 months ago presented higher thickening of left ($p=0.029$) and right ($p=0.013$) upper portion of puborectalis muscle during muscle contraction, those with stage 1 of cancer had greater narrowing of the distance between pubic symphysis to levator ani ($p=0.028$) and those with shorter menopause time presented higher thickening of left ($p=0.007$) and right ($p=0.002$) upper portion of puborectalis muscle during muscle contraction, demonstrating better PFM function than in those who finished the treatment more than 60 months ago, with stage 3 of the disease and with longer menopause time, respectively.

Conclusions: 4D TLUS might be more useful to assess smaller differences of PFM function than digital palpation. Even so, further studies are needed to investigate its clinical significance.

INTRODUCTION

Cervical cancer (CC) is the fourth most common among women in the world and the third most incident in Brazil. Endometrial cancer (EC) is also prevalent worldwide and more common in developed countries (1, 2). When detected in early stages, CC can be treated with radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. In some cases, when the lesion has large stromal or angiolymphatic invasion, compromised margins, or positive lymph nodes, adjuvant radiotherapy (RT) may be performed, associated or not with chemosensitization (3). In EC, most cases are detected in early stages, and the treatment consists of surgery. Then, depending on the prognosis, women will be submitted to adjuvant RT, with teletherapy or brachytherapy (4).

Despite treatment causes cure and or survival improvement of this population, they are not exempt from acute and late complications (5, 6). It has been previously reported that pelvic floor muscles (PFM) can suffer direct and indirect effects from pelvic RT. As PFM are in close contact with the vaginal cavity, RT may induce injuries to these muscles, which will lead to deterioration in their function, such as decreased muscle contraction capacity (7-9).

PFM functionality can be assessed in several ways, such as digital palpation during gynecological exam and four-dimensional translabial ultrasound (4D TLUS). Although digital palpation is frequently in clinical practice, it is more subjective. The 4D TLUS has been recently introduced and increasingly used in urogynecology to assess

PFM dysfunctions, as it is a safe, non-invasive, effective and more objective method (10, 11). It provides static and dynamic images of muscle tissues and pelvic organs, making possible to obtain a large amount of information on anatomy and functionality of pelvic structures (12-15).

Despite the high prevalence of PFM dysfunctions after cancer treatments in women with gynecological cancer (16), there is still a shortage of studies related to an objective assessment of PFM within this group, especially with new imaging techniques. It is still controversial whether these techniques can present more clinical significance to the diagnosis of PFM dysfunctions. Thus, we aimed to assess PFM function through digital palpation and 4D TLUS between women with CC or EC who underwent pelvic RT. Our secondary aim was to correlate sociodemographic and clinical data with PFM function assessed by 4D TLUS from all these patients.

METHODS

Study design and inclusion/exclusion criteria

This was a cross-sectional study carried out at Women's Hospital "Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti" from the State University of Campinas (UNICAMP), Brazil, from March 2018 to December 2019. One hundred thirty patients with 18 years or more with a history of CC or EC treated with RT at least 6 months ago with or without previous surgery who were in menopause were eligible for the study. We excluded women with stage IV of disease according to International Federation of Gynecology and Obstetrics (17, 18), with evidence of disease progression, neurological or muscle deficit, previous perineal surgery, history of another type of cancer and that were undergoing PFM training supervised by physiotherapist.

After signing the informed consent, ultrasound scanning was scheduled in a different day. However, of 130 eligible patients, 70 came to undergo US exam; 60 patients did not come because as the ultrasound was for research purposes, they declined to participate. Six patients were excluded due to poor image quality. Therefore, a total of 64 women were included in the study (Figure 1), 26 with CC and 38 with EC.

Participants included in the study underwent an interview, gynecological physical examination and 4D TLUS. The same researcher, previously trained (T.M.S), performed all these exams. Ultrasound was performed under supervision of an expert sonographer (R.M.J.) After emptying her bladder, patients were in modified lithotomy position. The two subsequent assessments were performed with woman in modified lithotomy position, after emptying her bladder.

Vaginal examination was performed by digital palpation for grading PFM strength. The examiner put a glove on her hands and inserted the index finger, and when possible the middle finger, with lubricant gel, in patient's vaginal canal. After that, patient was asked for three maximum voluntary contractions of PFM, and the highest grade was considered the final score, according to the Modified Oxford Scale (10).

Ultrasound technique and variables

4D TLUS was performed using the GE Voluson 730 Expert equipment (GE Medical System Kretz-technik GmbH and Co OHG, Zipf, Austria) and the RAB4-8L convex transducer to assess the PFM function. The transducer was coated with conductive gel, protected with a powder-free glove without leaving air bubbles on it, in order to acquire a good quality image, covered with gel again and positioned longitudinally between the labia majora with gentle pressure, so that the pubic

symphysis would appear in the screen one centimeter away from the transducer surface. The acquisition angle was established at 85°, and the ultrasound volumes were recorded at rest and during contraction of PFM (19-21). The analysis of ultrasound volume data was performed using the 4D View 10.0 software (GE Medical Ultrasound; Ryde NSW, Australia), by a third expert sonographer (N.M.) who was blinded to the participant's characteristics.

The levator plate angle was measured in mid sagittal plane (Figure 2), at convergence of the horizontal reference line, drawn at the level of postero-inferior margin of pubic symphysis, with the drawn line referring to the distance between postero-inferior margin of pubic symphysis and the anorectal angle. This angle increases during PFM contraction and its excursion during contraction was calculated as follows: levator plate angle = levator plate angle on contraction - levator plate angle at rest (21-23).

The hiatal area and the puborectalis muscle thickness, as well as its distensibility and integrity were measured in axial plane (Figure 3), at the level of minimum hiatal dimension (20, 21, 24). The hiatal area corresponds to the region bounded by puborectalis muscle and lower pubic branch. During PFM contraction, the hiatal area is reduced and the percentage of reduction in relation to rest was calculated using the following formula: Hiatal area narrowing = hiatal area at rest - hiatal area on contraction / hiatal area at rest X (21-24). The inferior puborectalis muscle thickness was calculated by two measurements (right and left), performed posterolaterally to the rectum, and its superior thickness was also made by two measurements (right and left), performed postero laterally to the vaginal canal, and all these measurements were performed perpendicular to the direction of the muscle fiber (21-23, 25).

The puborectalis strain is an item of muscle elasticity, in which fibers shorten during a contraction, leading to a decrease in muscle length, therefore, this variable shows us how much the puborectalis decreases its length during a contraction of the PFM, presenting as a negative value, that is, the more negative, the better function and stronger the muscle contraction, which was calculated as previously described by Thyer and collaborators (2008) (26).

Finally, to assess levator ani muscle integrity, multislice tomographic sections were made from the level of minimum hiatal dimension, with a 2.5mm gap between the cuts, 5mm below and 12.5mm above the reference plane. When the three central images obtained by tomographic sections showed abnormal insertion of puborectalis muscle in lower pubic branch, it was classified as complete avulsion, or partial when there was abnormal insertion of puborectalis muscle in any image of the eight tomographic sections obtained, or absence of complete avulsion in the three central images (27). Screening for avulsion was also investigated to see whether this variable could represent a bias in this study, as it would influence in PFM function if a large percentage of patients presented it.

Statistical analysis and ethical approval

Chi-square or Fisher's exact tests were used to compare categorical variables between groups (for expected values less than 5). To compare numerical variables between 2 groups, Mann-Whitney test was used, and among 3 or more groups, Kruskal-Wallis test, due to the non-parametric distribution of the variables. Spearman's coefficient was used to correlate ultrasound variables with clinical and sociodemographic variables from all these patients. Data were analyzed using the SAS System for Windows software (Statistical Analysis System, version 9.4) and a significance level of 5% was adopted.

Our local Institutional Review Board has approved this study (CAAE 98061018.3.0000.5404).

RESULTS

Table 1 shows personal, sociodemographic, cancer-related clinical history and pelvic floor muscles strength of women with CC and EC. Regarding personal and sociodemographic data, it was found that women with CC were younger ($p < 0.001$), had a lower BMI ($p = 0.015$), longer study time ($p = 0.003$), as well, had a shorter menopause time ($p = 0.013$) when compared with those with EC. Regarding clinical history related to cancer, it was observed that all patients with EC had undergone previous surgery as a form of cancer treatment ($p < 0.001$), had more exclusive brachytherapy ($p = 0.003$) and received lower doses of teletherapy ($p = 0.007$) when compared to those with CC. About the results of the gynecological physical examination, assessed by digital palpation, there was no significant difference in PFM strength between women with CC and EC ($p = 0.747$).

In table 2 there is a comparison of ultrasound variables that assess PFM function between types of cancer. Initially, it was found that only one patient in each type of cancer had both unilateral and bilateral avulsion in ultrasound analysis (3% avulsion rate in this sample), and no significant difference was found between groups regarding this variable ($p = 1.000$). When assessed by 4D TLUS, the variable left ($p = 0.039$) and right ($p = 0.014$) lower puborectalis muscle thickness was better in women with CC, presenting greater puborectalis thickening in these women during PFM contraction compared to those with EC.

Table 3 shows a comparison of PFM ultrasound variables with surgery, radiotherapy duration, cancer staging, teletherapy and brachytherapy dose of all

patients of the study. It was observed that women who finished RT less than 60 months ago presented higher thickening of left ($p=0.029$) and right ($p=0.013$) upper portion of puborectalis muscle during muscle contraction, demonstrating better PFM function than in those who finished the treatment more than 60 months ago. Regarding cancer staging, women with stage 1 of the disease had greater narrowing of the distance between pubic symphysis to levator ani ($p=0.028$), demonstrating better PFM function than in those with stage 3.

In table 4 there is a correlation of PFM ultrasound variables with age, body mass index (BMI) and menopause duration of all patients included in the study. It was found that women with shorter menopause time presented higher thickening of left ($p=0.007$; $r=-0.3$) and right ($p=0.002$; $r=-0.3$) upper portion of puborectalis muscle during muscle contraction, demonstrating better PFM function than in those with longer menopause time.

Supplementary table 1 shows that women with CC who finished RT less than 60 months ago presented higher thickening of left ($p=0.023$) and right ($p=0.008$) upper portion of puborectalis muscle during muscle contraction, demonstrating better PFM function than in those who finished the treatment more than 60 months ago. Still in women with CC, higher the dose of teletherapy, smaller the narrowing of hiatal area in muscle contraction ($p=0.039$; $r=-0.4$), demonstrating worse PFM function how much higher the dose of teletherapy in this population. In women with EC, there was a significant difference ($p=0.046$) in regard to staging, in those with stage 1, showing higher thickening of right lower portion of puborectalis muscle during PFM contraction, demonstrating better PFM function than those with stages 2 and 3 of EC. Still in women with EC, higher the dose of teletherapy, smaller the thickening of right lower

puborectalis muscle during muscle contraction ($p=0.014$; $r=-0.4$), demonstrating worse PFM function how much higher the dose of teletherapy in these patients.

In supplementary table 2 it was observed that the older age of women with CC, smaller the narrowing of the distance between pubic symphysis and levator ani during PFM contraction, showing worse PFM function with advancing age ($p=0.009$; $r=-0.5$). It was also found that the longer menopause time of women with CC, smaller the narrowing of the distance between pubic symphysis to levator ani ($p=0.002$; $r=-0.5$), smaller the narrowing in hiatal area ($p=0.039$; $r=-0.4$) and smaller the thickening of left ($p=0.0003$; $r=-0.6$) and right ($p<0.0001$; $r=-0.6$) upper puborectalis muscle during PFM contraction, demonstrating that there is a worse PFM function the longer the postmenopausal time in these women.

DISCUSSION

The possible negative repercussions of cancer treatments on PFM of women with gynecological cancer are still poorly investigated (28). In a systematic review, it was shown that most studies have evidence that RT has a negative effect on the structure of pelvic floor, especially on its functionality. However, most studies have been conducted in men with prostate, colorectal and rectal cancer, and therefore, the evidence is stronger in these types of cancer. Regarding function, there are some studies carried out in women with gynecological cancer, mainly with CC, showing that there are dysfunctions in PFM after treatment with RT, such as changes in their capacity of muscle contractility (8). But even so, studies that objectively assess complications in PFM after treatment of gynecological cancer are still scarce.

One of the results of this study showed that when assessed by digital palpation there was no significant difference in PFM strength between women with CC and EC.

This may have occurred because it is a subjective, less sensitive method of assessing PFM strength, since it depends on the experience and sensitivity of each examiner, and it may be difficult to assess small changes in pressure (10). But it may also have occurred because really there were no major differences on PFM strength in this population of the study, that is, further studies with larger samples would be necessary to verify this finding.

In the present study, when assessed by 4D TLUS, the variable left and right lower portion of puborectalis muscle thickness was better in women with CC, presenting greater puborectalis thickening during PFM contraction compared to those with EC. With this data it is possible to observe that when compared by 4D TLUS there was a difference in a PFM function variable between the types of cancer, as it is an objective method to assess PFM and their structures by image, being more reliable, of high resolution, safe, simple and low cost technique (20). However, because the difference in function of these muscles was found only in one variable, we cannot infer that, in general, PFM function is better in women with CC than in those with EC after having undergone RT. Nevertheless, this does not mean that these women did not have any changes in their muscles after the end of the cancer treatments; however, the design of this study does not allow this type of inference, since we do not have the normal function pattern for comparison.

Regarding oncologic treatments, in this study there was a better PFM function in the variable thickness of left and right upper portion of puborectalis muscle in women who finished RT less than 60 months ago. Studies show that late sequelae of RT can appear years after the end of treatment and, therefore, the longer the time after RT, worse will be these dysfunctions and more difficult to treat (29). It was also observed that women with stage 1 of cancer presented better PFM function in the variable

narrowing of the distance between pubic symphysis to levator ani. Structural changes in PFM after surgery and RT have been previously described in the literature, even in patients in early stages of the disease, that is, the higher the disease stage, the more affected the adjacent structures will be, and therefore, worse will be the function (9, 29).

Finally, regarding to main clinical data of this study, there was a better PFM function in the variable thickness of left and right upper portion of puborectalis muscle in women with shorter menopause time. It is known that one of the possible adverse effects of pelvic RT is ovarian failure, which can lead to menopause, and with this, the longer the post-menopausal time, the longer will be the lack of female hormones, which play an important role in assist muscle functions (30).

Strengths and limitations

The strength of this study is that 4D TLUS was used as a method of assessing PFM function in women with CC and EC, in which other studies associating this resource with this population were not identified in the scientific literature. Another strength is that the ultrasound analysis data was performed blindly by another examiner, unaware of data of the study population.

One of the limitations of the study is its design, which does not allow a comparison of before and after treatments of this population, nor cannot state whether PFM function is normal or reduced in these women, as no comparison was made with a control population. Another limitation is the final sample of the study, which could have been higher, but there were many losses, and therefore, it is necessary to carry out further studies with this population, with more sophisticated designs and larger samples so that it will be possible to generalize its results. Finally, another major

limitation is the fact that there is a scarcity of studies on this subject in the literature so that the results found could be compared.

Conclusions

4D TLUS might be more useful to assess smaller differences of PFM function than digital palpation. Women with CC and EC who finished RT less than 60 months ago, with stage 1 of cancer and with shorter menopause time presented better PFM function. Even so, further studies are needed to investigate its clinical significance.

ACKNOWLEDGMENTS

The first author was the recipient of a Scholarship sponsored by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 (March/2018 to March/2020) and we would like to thank H. Machado, statistician from the University of Campinas (UNICAMP), for his help with the statistical analyses.

REFERENCES

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. Annede P, Gouy S, Haie-Meder C, Morice P, Chargari C. [Place of Radiotherapy and Surgery in the Treatment of Cervical Cancer Patients]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique.* 2019;23(6-7).
4. Lee YC, Lheureux S, Oza AM. Treatment Strategies for Endometrial Cancer: Current Practice and Perspective. *Current opinion in obstetrics & gynecology.* 2017;29(1).
5. Vaz AF, Conde DM, Costa-Paiva L, Morais SS, Esteves SB, Pinto-Neto AM. Quality of life and adverse events after radiotherapy in gynecologic cancer survivors: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(6):1523-31.
6. Neron M, Bastide S, Tayrac R, Masia F, Ferrer C, Labaki M, et al. Impact of gynecologic cancer on pelvic floor disorder symptoms and quality of life: an observational study. *Sci Rep.* 2019;9(1):2250.

7. Noronha AF, Mello de Figueiredo E, Rossi de Figueiredo Franco TM, Candido EB, Silva-Filho AL. Treatments for invasive carcinoma of the cervix: what are their impacts on the pelvic floor functions? *Int Braz J Urol*. 2013;39(1):46-54.
8. Bernard S, Ouellet MP, Moffet H, Roy JS, Dumoulin C. Effects of radiation therapy on the structure and function of the pelvic floor muscles of patients with cancer in the pelvic area: a systematic review. *Journal of Cancer Survivorship*. 2016;10(2):351-62.
9. Bernard S, Moffet H, Plante M, Ouellet MP, Leblond J, Dumoulin C. Pelvic-Floor Properties in Women Reporting Urinary Incontinence After Surgery and Radiotherapy for Endometrial Cancer. *Phys Ther*. 2017;97(4):438-48.
10. Laycock J, Jerwood D. Pelvic Floor Muscle Assessment: The PERFECT Scheme. *Physiotherapy*. 2001;87(12):631-42.
11. Peng Q, Jones RC, Constantinou CE. 2D Ultrasound image processing in identifying responses of urogenital structures to pelvic floor muscle activity. *Ann Biomed Eng*. 2006;34(3):477-93.
12. Dietz HP. Ultrasound imaging of the pelvic floor. Part I: two-dimensional aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(1):80-92.
13. Dietz HP. Ultrasound imaging of the pelvic floor. Part II: three-dimensional or volume imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(6):615-25.
14. Peng Q, Jones R, Shishido K, Constantinou CE. Ultrasound evaluation of dynamic responses of female pelvic floor muscles. *Ultrasound Med Biol*. 2007;33(3):342-52.
15. Santoro GA, Wieczorek AP, Bartram CL. *Pelvic Floor Disorders*. Italy: Springer; 2010.
16. Hall E, Robison K, Wohlrab K. Pelvic floor disorders in women with gynecologic malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30(6):446-50.
17. Freeman SJ, Aly AM, Kataoka MY, Addley HC, Reinhold C, Sala E. The revised FIGO staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging. *Radiographics*. 2012;32(6):1805-27.
18. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:22-36.
19. P. DH. *Pelvic Floor Ultrasound*. Australia 2016.
20. Dietz HP. Pelvic Floor Ultrasound: A Review. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2017;60(1):58-81.
21. Martinho N, Botelho S, Nagib A, Jales RM, Turel F, Caagbay D, et al. Four-dimensional translabial ultrasound concordance with digital palpation and surface electromyography during dynamic pelvic floor muscles assessment: A cross-sectional study. *NeuroUrol Urodyn*. 2020;39(1):403-11.
22. Braekken IH, Majida M, Ellstrom-Engh M, Dietz HP, Umek W, Bo K. Test-retest and intra-observer repeatability of two-, three- and four-dimensional perineal ultrasound of pelvic floor muscle anatomy and function. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(2):227-35.
23. Majida M, Braekken IH, Umek W, Bo K, Saltyte Benth J, Ellstrom Engh M. Interobserver repeatability of three- and four-dimensional transperineal ultrasound assessment of pelvic floor muscle anatomy and function. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(5):567-73.
24. Dietz HP, Shek C, Clarke B. Biometry of the pubovisceral muscle and levator hiatus by three-dimensional pelvic floor ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(6):580-5.

25. Braekken IH, Majida M, Engh ME, Bo K. Are pelvic floor muscle thickness and size of levator hiatus associated with pelvic floor muscle strength, endurance and vaginal resting pressure in women with pelvic organ prolapse stages I-III? A cross sectional 3D ultrasound study. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(1):115-20.
26. Thyer I, Shek C, Dietz HP. New imaging method for assessing pelvic floor biomechanics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(2):201-5.
27. Dietz HP, Bernardo MJ, Kirby A, Shek KL. Minimal criteria for the diagnosis of avulsion of the puborectalis muscle by tomographic ultrasound. *Int Urogynecol J*. 2011;22(6):699-704.
28. Bretschneider CE, Sheyn D, Mahajan ST, Ferrando CA. Adverse Events After Concurrent Procedures for Gynecologic Malignancies and Pelvic Floor Disorders. *Obstet Gynecol*. 2018;132(2):274-80.
29. Lobo N, Kulkarni M, Hughes S, Nair R, Khan MS, Thurairaja R. Urologic Complications Following Pelvic Radiotherapy. *Urology*. 2018;122:1-9.
30. Vaz AF, Pinto-Neto AM, Conde DM, Costa-Paiva L, Morais SS, Pedro AO, et al. Quality of life and menopausal and sexual symptoms in gynecologic cancer survivors: a cohort study. *Menopause*. 2011;18(6):662-9.

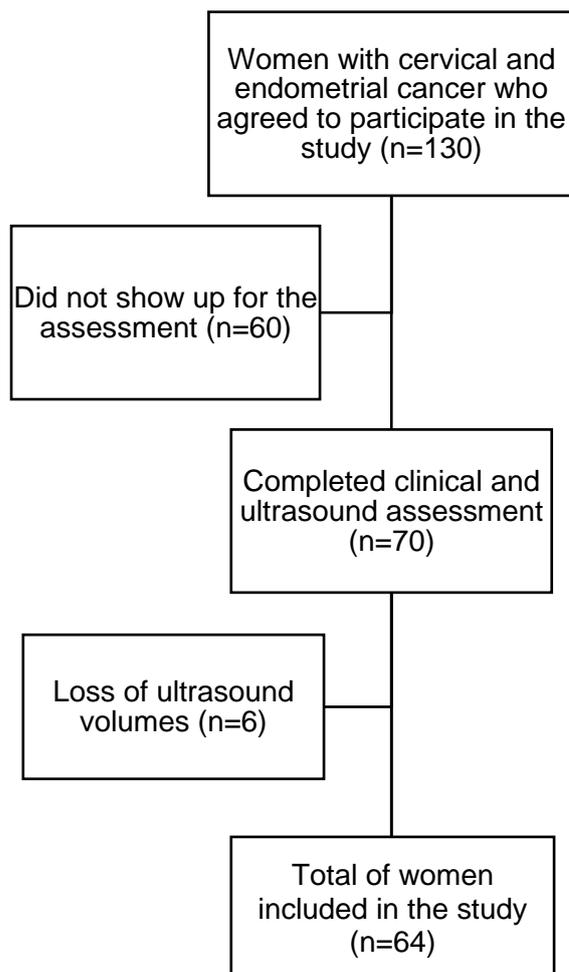
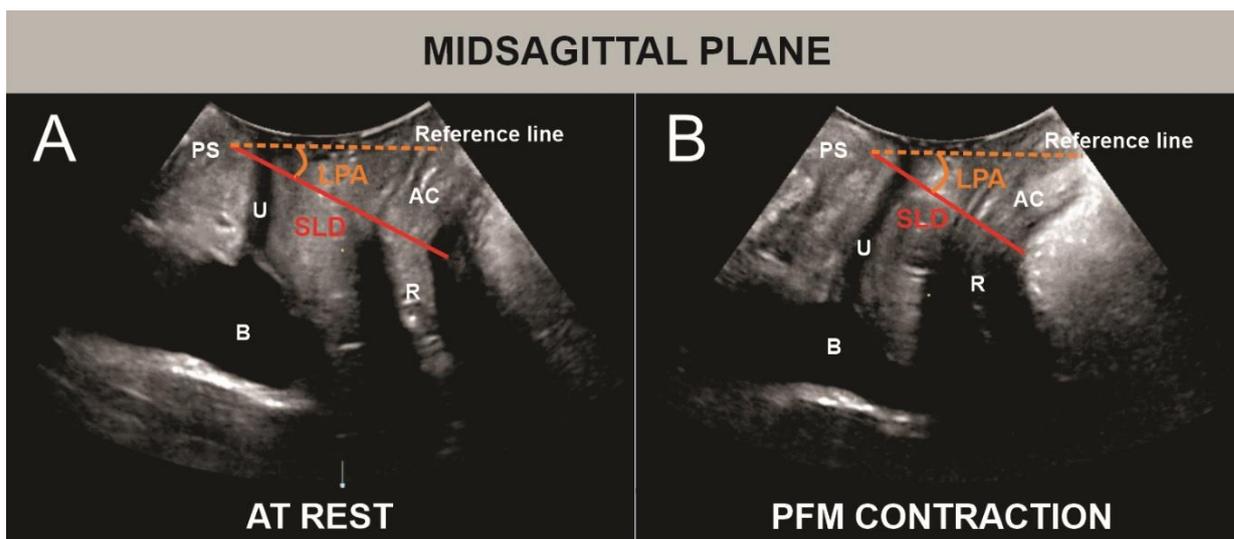
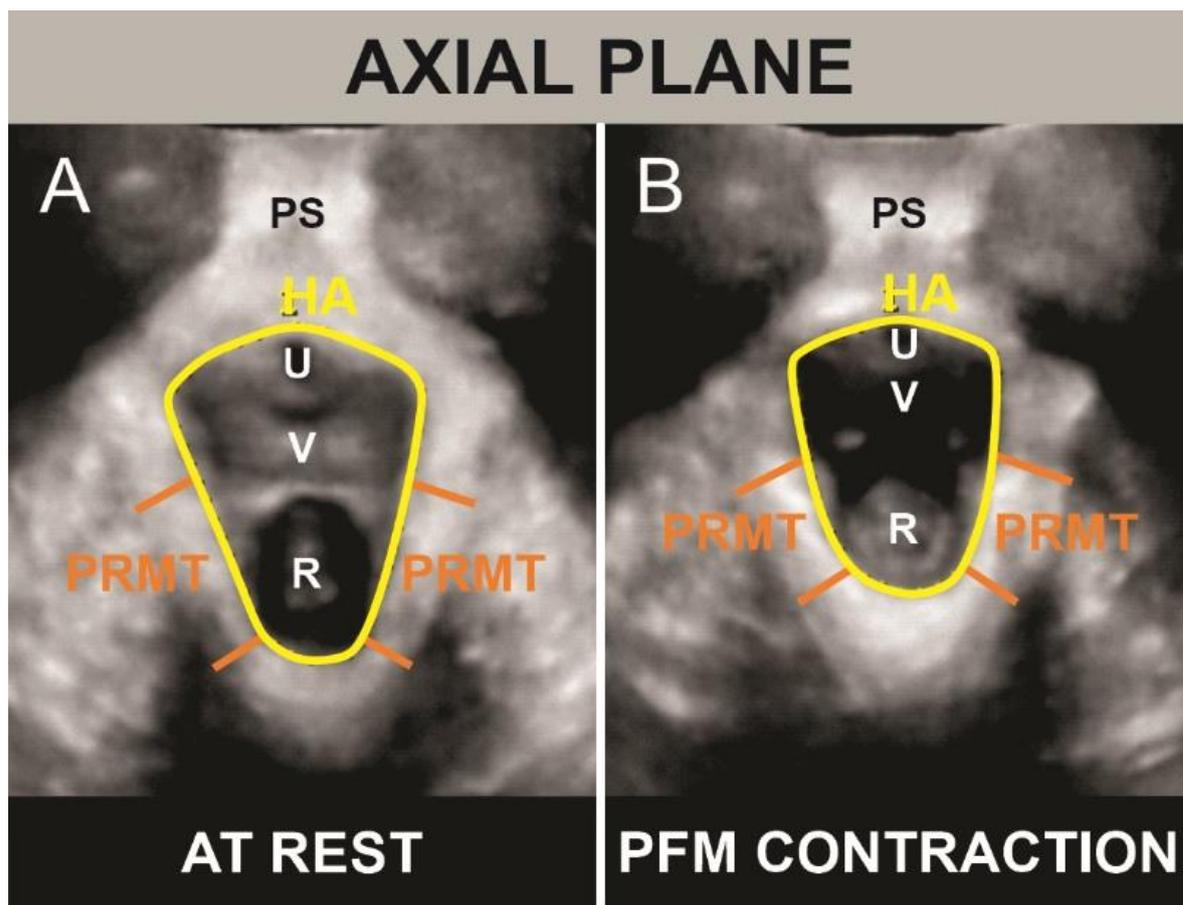


Figure 1: Flowchart with the selection of women included in the study.



Legend: PS: pubic symphysis; U: urethra; B: bladder; AC: anal canal; R: rectus; LPA: levator plate angle; SLD: symphysis levator distance; PFM: pelvic floor muscles.

Figure 2: Pelvic floor muscle ultrasound variables assessed through midsagittal plane.



Legend: PS: pubic symphysis; HA: hiatal area; U: urethra; V: vagina; R: rectus; PRMT: puborectalis muscle thickness; PFM: pelvic floor muscles.

Figure 3: Pelvic floor muscle ultrasound variables assessed through axial plane.

Table 1: Personal, sociodemographic, cancer-related clinical history and pelvic floor muscles strength of women with cervical (CC) or endometrial cancer (EC)

	CC (n=26)	EC (n=38)	p-value
PERSONAL AND SOCIODEMOGRAPHIC DATA			
Age (years) f(%)			
<55	17 (65.3)	4 (10.5)	<0.001*
>=55	9 (34.6)	34 (89.4)	
BMI (Kg/m²) M±SD	26.9±5.5	30.3±5.7	0.015**
Skin color f(%)			
White	16 (61.5)	26 (68.4)	0.569*
Other	10 (38.4)	12 (31.5)	
Marital Status f(%)			
With partner	18 (69.2)	24 (63.1)	0.615*
Without partner	8 (30.7)	14 (36.8)	
Years of education M±SD	10.0±4.2	6.8±3.6	0.003**
Penetration sexual activity f(%)			
Yes	16 (61.5)	19 (50.0)	0.362*
No	10 (38.4)	19 (50.0)	
Morbidities f(%)			
Absent	15 (57.6)	15 (39.4)	0.151*
Present	11 (42.3)	23 (60.5)	
Smoking f(%)			
Yes	3 (11.5)	1 (2.6)	0.295***
No	23 (88.4)	37 (97.3)	
Physical activity f(%)			
Yes	7 (26.9)	8 (21.0)	0.586*
No	19 (73.0)	30 (78.9)	
Menopause time (months) M±SD	126.7±140.2	167.1±101.8	0.013**
HT f(%)			
Yes	8 (30.7)	0 (0.0)	<0.001***
No	18 (69.2)	38 (100.0)	
CANCER-RELATED CLINICAL HISTORY			
Cancer stage f(%)			
1	8 (30.7)	20 (52.6)	
2	12 (46.1)	11 (28.9)	0.210*
3	6 (23.0)	7 (18.4)	
Surgery f(%)			
Yes	11 (42.3)	38 (100.0)	<0.001*
No	15 (57.6)	0 (0.0)	
RT type f(%)			
Teletherapy	4 (15.3)	0 (0.0)	
Brachytherapy	2 (7.6)	13 (34.2)	0.003***
Teletherapy + Brachytherapy	20 (76.9)	25 (65.7)	
RT time (months) f(%)			
<60	16 (61.5)	19 (50.0)	0.362*
>=60	10 (38.4)	19 (50.0)	
RT dose (Gy) N (M±SD)			
Teletherapy	24 (52.4±7.2)	25 (46.0±4.0)	0.007**
Brachytherapy	22 (24.7±5.0)	38 (22.4±5.9)	0.137**
PELVIC FLOOR MUSCLES STRENGTH (Modified Oxford Scale)			
Degree f(%)			
0	1 (3.8)	3 (7.8)	
1	5 (19.2)	7 (18.4)	
2	10 (38.4)	9 (23.6)	0.747***
3	8 (30.7)	16 (42.1)	
4	2 (7.6)	3 (7.8)	

5 0 0 -

Note: Data presented in mean (M), standard deviation (SD), absolute frequency (f) and percentage (%). BMI: Body Mass Index in (kg / m²); HT: Hormone Therapy; RT: radiotherapy. *Chi-square test; **Mann-Whitney test; ***Fisher's exact test.

Table 2: Comparison of PFM ultrasound variables between women with cervical (CC) and endometrial cancer (EC)

US VARIABLES	CC (n=26)		EC (n=38)		p-value*
	MEAN	SD	MEAN	SD	
Change in levator plate angle	8.39	7.07	9.00	7.94	0.795
Change in symphysis-levator distance	0.49	0.43	0.71	0.54	0.089
Hiatal area narrowing	18.29	11.78	17.74	10.70	0.946
Puborectalis strain	-0.16	0.09	-0.16	0.09	0.816
Change in left lower puborectalis muscle thickness	0.20	0.18	0.09	0.19	0.039
Change in right lower puborectalis muscle thickness	0.19	0.18	0.07	0.17	0.014
Change in left upper puborectalis muscle thickness	0.17	0.15	0.12	0.16	0.420
Change in right upper puborectalis muscle thickness	0.19	0.18	0.12	0.18	0.286

Note: Data presented in mean (M) and standard deviation (SD). Change: difference between rest and muscle contraction. *Mann-Whitney test.

Table 3: Comparison of PFM ultrasound variables with surgery, radiotherapy duration, cancer staging, teletherapy and brachytherapy dose of women with cervical (CC) and endometrial cancer (EC) together (n=64)

US VARIABLES	SURGERY		p=*	RT DURATION (months)		p=*	CANCER STAGING			p=**	TELETHERAPY	BRACHYTHER
	Yes (n= 49) M±SD	No (n=15) M±SD		<60 (n=35) M±SD	>=60 (n=29) M±SD		1 (n=28) M±SD	2 (n=23) M±SD	3 (n=13) M±SD		DOSE (n=49) p= r=	APY DOSE (n=60) p= r=
Change in levator plate angle	8.35±7.56	10.02±7.60	0.457	9.08±7.72	8.34±7.44	0.696	8.64±7.79	9.81±7.07	7.11±8.10	0.534	0.3044 0.1498	0.5712 0.0746
Change in symphysis-levator distance	0.67±0.49	0.44±0.52	0.134	0.66±0.48	0.56±0.53	0.430	0.80±0.44	0.55±0.47	0.36±0.58	0.028	0.2089 -0.1827	0.6803 0.0543
Hiatal area narrowing	17.66±1.63	18.93±1.269	0.700	19.43±9.81	16.18±12.33	0.245	20.30±1.29	15.30±1.031	17.65±1.157	0.218	0.5818 -0.0806	0.5685 -0.0751
Puborectalis												
strain	- 0.16±0.08	- 0.16±0.09	0.932	- 0.17±0.07	- 0.15±0.09	0.349	- 0.18±0.09	- 0.14±0.08	- 0.16±0.09	0.195	0.4273 0.1160	0.9887 -0.0019
Change in left lower puborectalis muscle thickness	0.11±0.19	0.18±0.18	0.263	0.16±0.21	0.10±0.15	0.243	0.15±0.20	0.14±0.19	0.09±0.17	0.578	0.9496 0.0093	0.7623 0.0399

Change in right lower puborectalis muscle thickness	0.10±0.18	0.18±0.16	0.120	0.15±0.19	0.08±0.15	0.095	0.15±0.16	0.13±0.21	0.05±0.16	0.128	0.9186 -0.0150	0.5733 0.0742
Change in left upper puborectalis muscle thickness	0.12±0.15	0.17±0.15	0.378	0.17±0.15	0.09±0.14	0.029	0.15±0.15	0.14±0.17	0.11±0.16	0.670	0.1113 -0.2304	0.4995 -0.0889
Change in right upper puborectalis muscle thickness	0.13±0.18	0.21±0.17	0.152	0.20±0.17	0.08±0.17	0.013	0.17±0.18	0.13±0.18	0.13±0.20	0.738	0.2752 -0.1590	0.8594 -0.0234

Note: Data presented in mean (M) and standard deviation (SD). n = number of subjects; p = p-value; r = Spearman's coefficient. *Mann-Whitney test; **Kruskal-Wallis test.

Table 4: Correlation of PFM ultrasound variables with age, body mass index (BMI) and menopause duration of women with cervical (CC) and endometrial cancer (EC) together (n=64)

US VARIABLES	AGE		BMI		MENOPAUSE DURATION	
	p=*	r=**	p=	r=	p=	r=
Change in levator plate angle	0.8388	-0.02594	0.9500	-0.00799	0.3685	-0.11430
Change in symphysis-levator distance	0.9774	0.00361	0.1463	0.18365	0.9849	0.00241
Hiatal area narrowing	0.6891	-0.05098	0.3577	0.11688	0.3592	-0.11651
Puborectalis strain	0.7980	0.03263	0.3934	-0.10850	0.4978	0.08629
Change in left lower puborectalis muscle thickness	0.5061	-0.08464	0.3508	-0.11855	0.7842	-0.03491
Change in right lower puborectalis muscle thickness	0.5256	-0.08080	0.5973	-0.06728	0.4062	-0.10562
Change in left upper puborectalis muscle thickness	0.1563	-0.17928	0.0942	-0.21103	0.0075	-0.33137
Change in right upper puborectalis muscle thickness	0.0574	-0.23883	0.6285	-0.06163	0.0029	-0.36643

Note: BMI: body mass index. *p = p-value; **r = Spearman's coefficient.

												-0.04087
												24
	Change in right lower puborectalis muscle thickness	11 (0.20± 0.21)	15 (0.19± 0.17)	0.917	16 (0.22± 0.20)	10 (0.14± 0.14)	0.384	8 (0.19± 0.15)	12 (0.23± 0.21)	6 (0.13± 0.16)	0.52 3	0.9708
												0.00788
												24
	Change in left upper puborectalis muscle thickness	11 (0.16± 0.15)	15 (0.17± 0.16)	0.755	16 (0.22± 0.16)	10 (0.08± 0.11)	0.023	8 (0.22± 0.12)	12 (0.14± 0.16)	6 (0.15± 0.18)	0.33 8	0.1442
												-0.30719
												24
	Change in right upper puborectalis muscle thickness	11 (0.17± 0.20)	15 (0.21± 0.17)	0.500	16 (0.26± 0.18)	10 (0.08± 0.13)	0.008	8 (0.29± 0.16)	12 (0.15± 0.18)	6 (0.15± 0.20)	0.12 8	0.0813
												-0.36290
												25
	Change in levator plate angle	38	0	-	19 (8.93± 8.58)	19 (9.07± 7.49)	0.896	20 (8.76± 7.54)	11 (10.63± 8.50)	7 (7.09± 8.91)	0.68 0	0.1576
												0.29139
												25
EC (n=38)	Change in symphysis-levator distance	38	0	-	19 (0.69± 0.57)	19 (0.72± 0.52)	0.630	20 (0.84± 0.48)	11 (0.58± 0.56)	7 (0.53± 0.62)	0.31 3	0.4618
												0.15420
												25
	Hiatal area narrowing	38	0	-	19 (18.31± 10.35)	19 (17.17± 11.29)	0.827	20 (18.97± 11.64)	11 (15.87± 11.28)	7 (17.15± 7.22)	0.68 3	0.0637
												0.37633
												25
	Puborectalis strain	38	0	-	19 (-0.16± 0.09)	19 (-0.16± 0.09)	0.965	20 (-0.17± 0.09)	11 (-0.14± 0.10)	7 (-0.17± 0.06)	0.59 8	0.1247

												-0.31532
				19	19		20	11	7		25	
Change in left lower puborectalis muscle thickness	38	0	-	(0.11± 0.21)	(0.07± 0.17)	0.977	(0.12± 0.21)	(0.08± 0.18)	(0.03± 0.14)	0.46 4	0.0914	-0.34486
				19	19		20	11	7		25	
Change in right lower puborectalis muscle thickness	38	0	-	(0.10± 0.18)	(0.05± 0.15)	0.599	(0.13± 0.17)	(0.02± 0.15)	(-0.02± 0.13)	0.04 6 -> 1#3	0.0143	-0.48373
				19	19		20	11	7		25	
Change in left upper puborectalis muscle thickness	38	0	-	(0.14± 0.15)	(0.10± 0.17)	0.549	(0.13± 0.15)	(0.13± 0.18)	(0.08± 0.16)	0.69 9	0.0600	-0.38137
				19	19		20	11	7		25	
Change in right upper puborectalis muscle thickness	38	0	-	(0.15± 0.17)	(0.09± 0.20)	0.530	(0.13± 0.18)	(0.12± 0.20)	(0.11± 0.21)	0.98 2	0.5748	-0.11784

Note: Data presented in mean (M) and standard deviation (SD). n = number of subjects; p = p-value; r = Spearman's coefficient. *Mann-Whitney test; **Kruskal-Wallis test.

Supplementary Table 2: Correlation of PFM ultrasound variables with age, body mass index (BMI) and menopause duration of women with cervical (CC) or endometrial cancer (EC)

US VARIABLES	AGE		BMI		MENOPAUSE DURATION		
	p=*	r=**	p=	r=	p=	r=	
CC (n=26)	Change in levator plate angle	0.5100	-0.13525	0.6817	0.08444	0.2348	-0.24141
	Change in symphysis-levator distance	0.0091	-0.50103	0.4289	0.16208	0.0022	-0.57319
	Hiatal area narrowing	0.8122	-0.04896	0.5866	0.11179	0.0398	-0.40554
	Puborectalis strain	0.7358	0.06951	0.2118	-0,25333	0.0553	0.38024
	Change in left lower puborectalis muscle thickness	0.1400	-0.29743	0.0597	-0.37408	0.1175	-0.31464
	Change in right lower puborectalis muscle thickness	0.2675	-0.22572	0.2423	-0.23769	0.2579	-0.23020
	Change in left upper puborectalis muscle thickness	0.0801	-0.34955	0.3451	-0.19289	0.0003	-0.65589
	Change in right upper puborectalis muscle thickness	0.0607	-0.37277	0.9894	-0.00274	<.0001	-0.68981
	Change in levator plate angle	0.8123	0.03984	0.9834	-0.00350	0.8090	0.04056
	Change in symphysis-levator distance	0.1638	0.23055	0.4599	0.12354	0.0544	0.31454
EC (n=38)	Hiatal área narrowing	0.6209	0.08285	0.5153	0.10887	0.3753	0.14797
	Puborectalis strain	0.4493	-0.12647	0.9050	-0.02002	0.2106	-0.20782

Change in left lower puborectalis muscle thickness	0.0944	0.27527	0.2729	0.18245	0.0652	0.30216
Change in right lower puborectalis muscle thickness	0.1005	0.27049	0.2375	0.19632	0.3226	0.16485
Change in left upper puborectalis muscle thickness	0.2080	0.20895	0.2776	-0.18070	0.7020	0.06414
Change in right upper puborectalis muscle thickness	0,6471	0.07672	0.8906	-0.02309	0.7354	-0.05667

Note: *p = p-value; **r = Spearman's coefficient.

5. DISCUSSÃO GERAL

A EV e as alterações funcionais dos MAP são complicações tardias importantes da RT, que ocorrem pela proximidade dessas estruturas com o local irradiado, podendo causar danos na mucosa vaginal, levando à fibrose e atrofia do canal vaginal. Como resultado, podem ocorrer alterações em sua estrutura, dimensões e até diminuição na força dos MAP, efeitos que são intensificados pela insuficiência ovariana e consequente menopausa precoce. Com isso, estas sequelas podem influenciar negativamente na função sexual, levando à diversas disfunções, como a dispareunia, que conseqüentemente, poderão afetar a QV das mulheres com câncer ginecológico submetidas a esta modalidade de tratamento (51, 52). A partir disso, o objetivo geral desta dissertação foi avaliar a prevalência da EV, medidas vaginais, risco para disfunção sexual, QV e a função dos MAP de mulheres com CC ou CE submetidas à RT pélvica.

Um estudo prévio realizado com 630 mulheres com CC, submetidas a quimiorradiação, avaliou a EV pelo CTCAE v3.0, que foi reportada por 59% das pacientes, sendo 41% grau 1, 17% grau 2 e 1% grau 3 (53). No presente estudo também foi encontrada alta prevalência de EV, sendo 79% em mulheres com CC e 66,5% em mulheres com CE, porém com o grau 2 o mais frequente em ambas. Entretanto, apesar da taxa de EV ter sido elevada nessas pacientes, a escala CTCAE utilizada é uma forma subjetiva de graduação dessa complicação, pois varia de acordo com a percepção da paciente, não havendo um exame específico e objetivo para sua avaliação. E, portanto, ainda há grande dificuldade na avaliação correta da EV, pois não existe padronização do melhor método para seu diagnóstico e classificação, o que dificulta a identificação do seu real impacto e a conduzir propostas terapêuticas adequadas.

Um estudo recente com 43 mulheres com CC, submetidas a quimiorradiação neoadjuvante, avaliou as medidas vaginais através da ressonância magnética, sendo encontrado uma média de 70,7mm (7cm) no comprimento vaginal e de 32,8mm na largura vaginal 5 semanas após o término de tratamento (54). No presente estudo foi encontrado uma média de 7,2cm em mulheres com CC e 6,6cm em pacientes com CE no comprimento vaginal, não havendo diferença entre os grupos, e de 23,1mm em mulheres com CC e 25,4mm em pacientes com CE no

diâmetro vaginal, sendo este significativamente maior nessas mulheres. Em relação ao comprimento vaginal, nossos dados são semelhantes aos deste estudo prévio, entretanto, há diferença no diâmetro vaginal, o qual foi menor nas pacientes do presente estudo. Acredita-se que isso possa ter ocorrido pois as pacientes incluídas no atual estudo terminaram a RT há no mínimo 6 meses, e, portanto, justifica encontrarmos diâmetros vaginais menores pensando na fisiopatologia das complicações tardias da RT.

De acordo com a literatura, as disfunções sexuais são altamente prevalentes nas mulheres após tratamento do câncer ginecológico (55), dado que corrobora com os achados deste estudo. Um estudo prévio encontrou que essas disfunções sexuais, principalmente a dispareunia, podem estar associadas à EV, que pelas alterações estruturais do canal vaginal, impedem ou dificultam a penetração durante a atividade sexual, causando dor ou desconforto, e, portanto, prejuízo na função sexual (56). Isso também corrobora com os dados do presente estudo, no qual encontramos uma associação de mulheres com CC com graus mais altos de EV com escores mais baixos no domínio de dor do FSFI.

Estudos sugerem que esses fatores associados podem levar à uma significativa diminuição na QV dessas mulheres (57). Apesar de no atual estudo não termos encontrado diferença significativa na QV entre as mulheres com CC e CE e nem baixos escores na QV dessas pacientes de forma geral, observamos que as mulheres com CE com graus mais altos de EV tiveram menores escores no domínio físico do WHOQOL-BREF. Acreditamos que, de forma geral, os escores de QV não foram baixos por uma percepção de melhora global na QV pela paciente em comparação ao momento em que estava sendo submetida aos tratamentos oncológicos. No entanto, são necessários novos estudos que comparem o antes e o depois desses tratamentos para confirmar esta hipótese.

Em relação aos MAP, estudos indicam que as possíveis alterações em sua funcionalidade após tratamentos oncológicos ainda são pouco investigadas (58). Por isso, no presente estudo a funcionalidade dos MAP foi avaliada tanto de forma subjetiva, pela palpação digital, quanto de forma objetiva, através do USTL 4D. Quando avaliadas pela palpação digital, não houve diferença significativa na força dos MAP entre as pacientes com CC e CE. No entanto, se observamos os graus de força dos MAP, graduados pela Escala de Oxford Modificada, 61,4% das mulheres

com CC e 49,8% das pacientes com CE apresentaram ausência de contração (grau 0), esboço de contração (grau 1) ou uma contração fraca (grau 2), sendo baixos graus de força dos MAP, que podem aumentar o risco para diversas disfunções do assoalho pélvico. Esses dados se assemelham aos de um estudo prévio que avaliou a força dos MAP de 64 mulheres com câncer ginecológico através da escala Avaliação Funcional do Assoalho Pélvico, considerando os graus 0 e 1 como contração objetiva ausente e os graus 2, 3 e 4 como contração objetiva presente, no qual os autores encontraram a contração objetiva ausente, representada por baixos graus de força, em 45,3% da amostra (56). E, através do presente estudo, não podemos inferir se estes baixos graus de força decorrem do tratamento com a RT ou por condições clínicas prévias da paciente, como idade, obesidade, paridade, entre outros fatores de risco associados às disfunções do assoalho pélvico. Estudos com desenhos que permitam um maior tempo de seguimento são necessários para verificar estas questões.

Não foram encontrados na literatura estudos que avaliassem os MAP de mulheres com câncer ginecológico através do USTL 4D. No presente estudo houve uma melhor função dos MAP nas mulheres com CC, na qual estas tiveram um maior espessamento no músculo puborretal durante a contração do MAP. Isso pode ter ocorrido pelo USTL 4D ser um método objetivo de avaliação dos MAP, que parece ser mais eficaz para detectar pequenas diferenças em sua função. No entanto, sabe-se pela literatura que os MAP podem ser afetados pela RT, causando inflamação, dor e aderências nesses músculos, podendo leva-los à espasmos, à tornarem-se encurtados, terem pontos gatilhos e ao aumento do tônus muscular (59). A partir disso, acreditamos na possibilidade de que esse aumento na espessura possa representar uma hipertonia dos MAP e não necessariamente uma melhor função/força destes músculos, visto que pela Escala de Oxford Modificada os graus de força foram baixos de forma geral, entretanto, trata-se de uma escala subjetiva de avaliação dos MAP. Contudo, através do presente estudo não podemos confirmar estas questões e, portanto, são necessários novos estudos que investiguem com mais detalhes esta hipótese.

6. CONCLUSÃO

1. A prevalência de EV e o risco para disfunção sexual foi elevado nas mulheres com CC ou CE pós RT pélvica. O comprimento vaginal não mostrou diferença, mas o diâmetro vaginal foi significativamente maior nas mulheres com CE. Na QV não houve diferença entre os grupos. Mulheres com CC com graus mais altos de EV foram as mais jovens, com adenocarcinoma e escores mais baixos no domínio de dor do FSFI. Já nas mulheres com CE foram aquelas com parceiro, sem morbidades, que realizaram quimioterapia e com menores escores no domínio físico do WHOQOL-BREF.

2. Quando avaliadas pela palpação digital, não houve diferença na força dos MAP entre as mulheres com CC e CE, mas quando avaliadas pelo USTL 4D houve melhor função dos MAP na variável espessura do músculo puborretal nas mulheres com CC, ou seja, o USTL 4D parece ser mais eficaz para avaliar pequenas diferenças na função dos MAP do que a palpação digital. Mulheres com CC e CE que terminaram a RT há menos de 60 meses, com estágio 1 do câncer e com menor tempo de menopausa apresentaram melhor função dos MAP.

7. REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
4. Annede P, Gouy S, Haie-Meder C, Morice P, Chargari C. Place of Radiotherapy and Surgery in the Treatment of Cervical Cancer Patients. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2019;23(6-7).
5. Lee YC, Lheureux S, Oza AM. Treatment Strategies for Endometrial Cancer: Current Practice and Perspective. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2017;29(1).
6. Grion RC, Baccaro LF, Vaz AF, Costa-Paiva L, Conde DM, Pinto-Neto AM. Sexual function and quality of life in women with cervical cancer before radiotherapy: a pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(4):879-86.
7. Morris KA, Haboubi NY. Pelvic radiation therapy: Between delight and disaster. *World J Gastrointest Surg*. 2015;7(11):279-88.
8. Tanderup K, Ménard C, Polgar C, Lindegaard JC, Kirisits C, Pötter R. Advancements in brachytherapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;109:15-25.
9. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2003;68(3):217-26.
10. Rosa LM, Hammerschmidt KSA, Radünz V, Ilha P, Tomasi AVR, Valcarenghi RV. Evaluation and classification of vaginal stenosis after brachytherapy. *Texto Contexto Enferm*. 2016:1-8.
11. Morris L, Do V, Chard J, Brand AH. Radiation-induced vaginal stenosis: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2017;9:273-9.
12. Bruner DW, Nolte SA, Shahin MS, Huang HQ, Sobel E, Gallup D, et al. Measurement of vaginal length: Reliability of the vaginal sound--a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(5):1749-55.
13. Silva RDN, Rosa LM, Radünz V, Cesconetto D. Evaluation and classification of vaginal stenosis in brachytherapy: instrument content validation for nurses. *Texto Contexto Enferm*. 2018;27(2):1-12.
14. Damast S, Jeffery DD, Son CH, Hasan Y, Carter J, Lindau ST, et al. Literature Review of Vaginal Stenosis and Dilator Use in Radiation Oncology. *Pract Radiat Oncol*. 2019;9(6):479-91.
15. Silva MPP, Gannuny CS, Aiello NA, Higinio MAR, Ferreira NO, Oliveira MMF. Métodos Avaliativos para Estenose Vaginal Pós-Radioterapia. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2010:71-83.
16. Nunns D, Williamson K, Swaney L, Davy M. The morbidity of surgery and adjuvant radiotherapy in the management of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2000;10(3):233-8.

17. Katz A, Njuguna E, Rakowsky E, Sulkes A, Sulkes J, Fenig E. Early development of vaginal shortening during radiation therapy for endometrial or cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11(3):234-5.
18. Martins J, Vaz AF, Grion RC, Esteves SCB, Costa-Paiva L, Baccaro LF. Factors associated with changes in vaginal length and diameter during pelvic radiotherapy for cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(6):1125-33.
19. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017. p. 129.
20. Park HS, Ratner ES, Lucarelli L, Polizzi S, Higgins SA, Damast S. Predictors of vaginal stenosis after intravaginal high-dose-rate brachytherapy for endometrial carcinoma. *Brachytherapy*. 2015;14(4):464-70.
21. Noronha AF, Mello de Figueiredo E, Rossi de Figueiredo Franco TM, Candido EB, Silva-Filho AL. Treatments for invasive carcinoma of the cervix: what are their impacts on the pelvic floor functions? *Int Braz J Urol*. 2013;39(1):46-54.
22. Bernard S, Ouellet MP, Moffet H, Roy JS, Dumoulin C. Effects of radiation therapy on the structure and function of the pelvic floor muscles of patients with cancer in the pelvic area: a systematic review. *Journal of Cancer Survivorship*. 2016;10(2):351-62.
23. Bordini B, Leslie SW. *Anatomy, Pelvis, Muscle, Bulbospongiosus*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
24. Raizada V, Mittal RK. Pelvic floor anatomy and applied physiology. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37(3):493-509.
25. Maldonado PA, Wai CY. Pelvic Organ Prolapse: New Concepts in Pelvic Floor Anatomy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016;43(1):15-26.
26. Eickmeyer SM. *Anatomy and Physiology of the Pelvic Floor*. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28(3):455-60.
27. Laycock J, Jerwood D. Pelvic Floor Muscle Assessment: The PERFECT Scheme. *Physiotherapy*. 2001;87(12):631-42.
28. Sanches PRS, Ramos JGL, Schmidt AP, Nickel SD, Chaves CM, Junior DPS, et al. Correlação do escore de oxford modificado com as medidas perineométricas em pacientes incontinentes. *HCPA*. 2010:125-30.
29. Peng Q, Jones RC, Constantinou CE. 2D Ultrasound image processing in identifying responses of urogenital structures to pelvic floor muscle activity. *Ann Biomed Eng*. 2006;34(3):477-93.
30. Santoro GA, Wiczorek AP, Bartram CL. *Pelvic Floor Disorders*. Italy: Springer; 2010.
31. Peng Q, Jones R, Shishido K, Constantinou CE. Ultrasound evaluation of dynamic responses of female pelvic floor muscles. *Ultrasound Med Biol*. 2007;33(3):342-52.
32. Martinho N, Botelho S, Nagib A, Jales RM, Turel F, Caagbay D, et al. Four-dimensional translabial ultrasound concordance with digital palpation and surface electromyography during dynamic pelvic floor muscles assessment: A cross-sectional study. *Neurourol Urodyn*. 2020;39(1):403-11.
33. Van Delft KW, Sultan AH, Thakar R, Shobeiri SA, Kluivers KB. Agreement between palpation and transperineal and endovaginal ultrasound in the diagnosis of levator ani avulsion. *Int Urogynecol J*. 2015;26(1):33-9.
34. Dietz HP. Ultrasound imaging of the pelvic floor. Part I: two-dimensional aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(1):80-92.

35. Dietz HP. Pelvic Floor Ultrasound: A Review. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2017;60(1):58-81.
36. Dietz HP. Ultrasound imaging of the pelvic floor. Part II: three-dimensional or volume imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(6):615-25.
37. Kirchheiner K, Nout RA, Tanderup K, Lindegaard JC, Westerveld H, Haie-Meder C, et al. Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(1):88-95.
38. Freeman SJ, Aly AM, Kataoka MY, Addley HC, Reinhold C, Sala E. The revised FIGO staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging. *Radiographics*. 2012;32(6):1805-27.
39. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:22-36.
40. Dietz HP, Shek C, De Leon J, Steensma AB. Ballooning of the levator hiatus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(6):676-80.
41. Dietz HP, Bernardo MJ, Kirby A, Shek KL. Minimal criteria for the diagnosis of avulsion of the puborectalis muscle by tomographic ultrasound. *Int Urogynecol J*. 2011;22(6):699-704.
42. Thiel Rdo R, Dambros M, Palma PC, Thiel M, Riccetto CL, Ramos Mde F. [Translation into Portuguese, cross-national adaptation and validation of the Female Sexual Function Index]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(10):504-10.
43. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000;26(2):191-208.
44. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. *Rev Saude Publica*. 2000;34(2):178-83.
45. Dietz HP. *Pelvic Floor Ultrasound: Atlas and Textbook*. Australia: 2016.
46. Braekken IH, Majida M, Ellstrom-Engh M, Dietz HP, Umek W, Bo K. Test-retest and intra-observer repeatability of two-, three- and four-dimensional perineal ultrasound of pelvic floor muscle anatomy and function. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(2):227-35.
47. Majida M, Braekken IH, Umek W, Bo K, Saltyte Benth J, Ellstrom Engh M. Interobserver repeatability of three- and four-dimensional transperineal ultrasound assessment of pelvic floor muscle anatomy and function. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(5):567-73.
48. Dietz HP, Shek C, Clarke B. Biometry of the pubovisceral muscle and levator hiatus by three-dimensional pelvic floor ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(6):580-5.
49. Braekken IH, Majida M, Engh ME, Bo K. Are pelvic floor muscle thickness and size of levator hiatus associated with pelvic floor muscle strength, endurance and vaginal resting pressure in women with pelvic organ prolapse stages I-III? A cross sectional 3D ultrasound study. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(1):115-20.
50. Thyer I, Shek C, Dietz HP. New imaging method for assessing pelvic floor biomechanics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(2):201-5.
51. Singh R, Chopra S, Engineer R, Paul S, Kannan S, Mohanty S, et al. Dose-volume correlation of cumulative vaginal doses and late toxicity after adjuvant external radiation and brachytherapy for cervical cancer. *Brachytherapy*. 2017;16(4):855-61.

52. Miguel TP, Laurienzo CE, Faria EF, Sarri AJ, Castro IQ, Júnior RJA, et al. Chemoradiation for cervical cancer treatment portends high risk of pelvic floor dysfunction. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234389.
53. Kirchheiner K, Nout RA, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Mahantshetty U, Segedin B, et al. Dose-effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. *Radiother Oncol*. 2016;118(1):160-6.
54. Miccò M, Campitelli M, Sbarra M, Carra N, Barone R, Gui B, et al. DW-MRI predictive factors for radiation-induced vaginal stenosis in patients with cervical cancer. *Clin Radiol*. 2020;75(3):216-23.
55. Sekse RJ, Hufthammer KO, Vika ME. Sexual activity and functioning in women treated for gynaecological cancers. *J Clin Nurs*. 2017;26(3-4):400-10.
56. Conceição Nascimento FD, Julia. Medeiros da Luz, Clarissa. Comparação da disfunção do assoalho pélvico com função sexual e qualidade de vida em sobreviventes ao câncer ginecológico. *Cad Bras Ter Ocup*. 2019:628-37.
57. Peters E, Mendoza Schulz L, Reuss-Borst M. Quality of life after cancer-How the extent of impairment is influenced by patient characteristics. *BMC Cancer*. 2016;16(1):787.
58. Bretschneider CE, Sheyn D, Mahajan ST, Ferrando CA. Adverse Events After Concurrent Procedures for Gynecologic Malignancies and Pelvic Floor Disorders. *Obstet Gynecol*. 2018;132(2):274-80.
59. Alappattu MJ. Pain and Psychological Outcomes After Rehabilitative Treatment for a Woman With Chronic Pelvic Pain With Stage III Cervical Cancer: A Case Report. *J Womens Health Phys Therap*. 2013;37(3):97-102.

8. APÊNDICES

Apêndice 1 – Lista de Verificação

“Avaliação da estenose vaginal e dos músculos do assoalho pélvico de mulheres com câncer do colo ou endométrio pós-radioterapia pélvica: estudo transversal”

CrITÉRIOS de Inclusão		
Possuí carcinoma escamoso, adenoescamoso ou adenocarcinoma do colo do útero ou carcinoma endometrióide do endométrio?	Sim ()	Não ()
Terminou a radioterapia há no mínimo 6 meses?	Sim ()	Não ()
Está na menopausa?	Sim ()	Não ()
Possui mais de 18 anos?	Sim ()	Não ()
Sabe ler e escrever?	Sim ()	Não ()

CrITÉRIOS de Exclusão		
Possui estágio IV de acordo com a FIGO para o câncer do colo do útero ou do endométrio?	Sim ()	Não ()
Há evidência de doença em progressão?	Sim ()	Não ()
Apresenta déficit neurológico ou muscular?	Sim ()	Não ()
Possui cirurgia perineal prévia?	Sim ()	Não ()
Já teve outro tipo de câncer?	Sim ()	Não ()
Está realizando treinamento dos músculos do assoalho pélvico?	Sim ()	Não ()

Incluída na pesquisa () sim () não

Nº na pesquisa |__|__|__|

Nome: _____

HC: _____

Data: __/__/____

Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“Avaliação da estenose vaginal e dos músculos do assoalho pélvico de mulheres com câncer do colo ou endométrio pós-radioterapia pélvica: estudo transversal”

Pesquisadora responsável: Thaís de Moraes Siqueira

Orientador: Prof. Dr. Luiz Gustavo Oliveira Brito

Coorientadora: Profa. Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain

Número do CAAE: 98061018.3.0000.5404

Você está sendo convidada a participar como voluntária de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos e deveres como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o(a) pesquisador(a).

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houverem perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com a pesquisadora. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos:

Você está sendo convidada a participar deste estudo, pois teve câncer do colo do útero ou do endométrio e realizou tratamento com radioterapia. O objetivo desta pesquisa é avaliar se você possui estreitamento e/ou encurtamento no canal vaginal, alterações nos músculos perineais, disfunção sexual e verificar sua qualidade de vida após tratamento do câncer. A partir desse conhecimento, será possível prevenir de forma mais adequada as alterações nos músculos perineais, o estreitamento/encurtamento do canal vaginal e a disfunção sexual após radioterapia, e com isso, melhorar a qualidade de vida das mulheres que forem tratadas por câncer do colo do útero ou do endométrio.

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidada à:

- Aceitar que a pesquisadora colha dados do seu prontuário médico, como o tipo de câncer que você teve, o tipo de radioterapia que você realizou, entre outros.
- Responder algumas perguntas feitas pela pesquisadora sobre informações pessoais como sua idade, cor da pele; informações ginecológicas como se você já ficou grávida e quantas vezes; e de possíveis sintomas que você possa apresentar como sangramento na relação sexual, dor para urinar, entre outros.
- Responder à uma escala validada para verificar se você tem estreitamento do canal vaginal, e o seu respectivo grau.
- Responder à dois questionários validados, um para avaliar a sua função sexual e o outro para avaliar sua qualidade de vida.
- Ser submetida a um exame ginecológico em sala reservada, semelhante ao exame de rotina do ginecologista, no qual a pesquisadora utilizará luvas de látex e gel lubrificante neutro para realizar a palpação vaginal com objetivo de avaliar a capacidade de contração dos seus músculos perineais. Depois, será avaliado o comprimento e diâmetro da sua vagina, com um cilindro de acrílico, revestido com camisinha lubrificada e vaselina.
- Ser submetida a ultrassonografia, na qual será realizado um exame com colocação de gel e de um aparelho coberto com camisinha na sua vulva (parte externa da vagina), com objetivo de ver a musculatura do seu períneo.

A duração da sua participação na pesquisa é de aproximadamente 45 minutos e será feita em uma única vez.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Desconfortos e riscos:

Você **não** deve participar deste estudo se possuir estágio IV do câncer do colo do útero ou do endométrio, se houver evidência de doença em progressão, se possuir algum problema neurológico ou muscular, se já fez cirurgia no períneo, se já teve outro tipo de câncer e se estiver realizando treinamento dos músculos do períneo com a fisioterapia.

Esse estudo não apresenta riscos previsíveis. O exame ginecológico e a ultrassonografia são frequentemente feitos em mulheres e não possuem riscos. O aparelho do ultrassom é revestido por uma camisinha para impedir qualquer infecção e tem a colocação de gel neutro para diminuir algum desconforto que eventualmente possa causar. Assim como o cilindro utilizado no exame ginecológico também é revestido com camisinha lubrificada e vaselina.

Benefícios:

Não haverá benefício imediato para a participante da pesquisa, no entanto, caso seja detectada alguma alteração, a senhora será orientada de como poderá ser tratada. Você não terá nenhuma despesa ao participar deste estudo, bem como não haverá compensação financeira relacionada à sua participação.

Acompanhamento e assistência:

Não haverá acompanhamento, pois, a avaliação será realizada em um único dia. Porém, se você necessitar, a equipe da pesquisa estará à disposição para esclarecimento de dúvidas e/ou qualquer problema relacionado à sua participação. A pesquisa não mudará em nada o seu tratamento caso a senhora resolva não participar da pesquisa.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Os dados serão armazenados em base de dados eletrônica confidencial, assegurando assim sua privacidade. Se desejar, poderá ser informada dos resultados dessa pesquisa. Na divulgação dos resultados da mesma, seu nome não será citado. Em qualquer momento do estudo, você poderá esclarecer eventuais dúvidas com os pesquisadores responsáveis.

Ressarcimento e indenização:

Sua participação nesse estudo é voluntária e realizada somente no dia da consulta de rotina, e, portanto, a senhora não será paga para participar do mesmo, pois não haverá custos adicionais. Você tem a garantia ao direito de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Thaís de Moraes Siqueira, na rua Alexander Fleming, número 101, Campinas SP, telefone (19) 3521-9306 ou pelo e-mail tmsiqueira27@gmail.com.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP: Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome do (a) participante: _____

Contato telefônico: _____

E-mail (opcional): _____

Data: ____/____/____.
(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Data: ____/____/____.
(Assinatura do pesquisador)

Apêndice 3 – Ficha de coleta de dados

“Avaliação da estenose vaginal e dos músculos do assoalho pélvico de mulheres com câncer do colo ou endométrio pós-radioterapia pélvica: estudo transversal”

Pesquisa N° |__|__|__|

Data: ____/____/____

Seção I – Coleta de dados por entrevista

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E ANTECEDENTES PESSOAIS

1. Qual sua idade? _____ anos completos.
2. Qual sua cor da pele?
 - (1) Branca
 - (2) Preta
 - (3) Parda
 - (4) Amarela
 - (5) Indígena
 - (6) Outra
3. Qual seu estado marital?
 - (1) Com parceiro
 - (2) Sem parceiro
4. Você possui atividade sexual com penetração?
 - (1) Sim
 - (2) Não
5. Quantos anos você estudou? _____ anos completos.
6. Cálculo do IMC: _____ Kg/m².
7. Você possui alguma dessas morbidades?

• Hipertensão Arterial Sistêmica	(1) Sim	(2) Não
• Diabetes Mellitus	(1) Sim	(2) Não
• Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	(1) Sim	(2) Não
8. Você fuma?
 - (1) Sim
 - (2) Não
9. Você realizou algum tipo de atividade física nos últimos três meses?
 - (1) Sim
 - (2) Não

DADOS GINECOLÓGICOS

10. Há quanto tempo você está na menopausa? _____ meses.
11. Você faz terapia hormonal?
(1) Sim
(2) Não
12. Quantas gestações, partos (normal ou cesárea) e abortos você teve durante a vida?
• N° de Gestações _____
• N° de Partos Normais _____
• N° de Cesáreas _____
• N° de Abortos _____
13. Você está usando algum dispositivo para dilatação vaginal?
(1) Sim
(2) Não

SINTOMAS UROGENITAIS

14. Você tem sangramento vaginal durante a relação sexual?
(1) Sim
(2) Não
15. Você tem corrimento vaginal?
(1) Sim
(2) Não
16. Você tem dor para urinar?
(1) Sim
(2) Não

QUESTIONÁRIOS VALIDADOS

17. CTCAE v5.0:
(1) Grau 0
(2) Grau 1
(3) Grau 2
(4) Grau 3
18. Escore total FSFI: _____.
19. Escore WHOQOL-BREF:
- Domínio físico: _____.
- Domínio psicológico: _____.
- Domínio relações sociais: _____.
- Domínio meio ambiente: _____.

Seção II – Coleta de dados pelo prontuário**DADOS DO CÂNCER****20. Tipo histológico do câncer:**

- (1) Carcinoma escamoso do colo
- (2) Carcinoma adenoescamoso do colo
- (3) Adenocarcinoma do colo
- (4) Carcinoma endometrióide do endométrio

21. Estadiamento do câncer:

- (1) FIGO I
- (2) FIGO II
- (3) FIGO III

22. Cirurgia oncológica ginecológica:

- (1) Sim
- (2) Não

23. Tipo de radioterapia pélvica:

- (1) Teleterapia
- (2) Braquiterapia
- (3) Teleterapia e braquiterapia

24. Dose total da radioterapia:

- Teleterapia: _____ Gy.
- Braquiterapia: _____ Gy.

25. Intervalo de tempo entre a última sessão de radioterapia e o momento da avaliação: _____ meses.**26. Quimioterapia:**

- (1) Sim
- (2) Não

Seção III – Exame ginecológico e ultrassonográfico

DADOS DO EXAME FÍSICO GINECOLÓGICO

27. Escala de Oxford Modificada:

- (1) Grau 0
- (2) Grau 1
- (3) Grau 2
- (4) Grau 3
- (5) Grau 4
- (6) Grau 5

28. Comprimento vaginal: _____ cm.

29. Diâmetro vaginal: _____ mm.

DADOS ULTRASSONOGRÁFICOS

30. Ângulo do platô do levantador do ânus: _____ cm.

31. Hiato genital:

- Diâmetro anteroposterior: _____ cm.
- Diâmetro látero-lateral: _____ cm.
- Área hiatal: _____ cm².

32. Espessura do músculo puborretal:

- Direito: _____ cm.
- Esquerdo: _____ cm.

33. Distensibilidade do músculo puborretal: _____ cm.

34. Avulsão do músculo levantador do ânus:

- (1) Ausente
- (2) Parcial
- (3) Completa

9. ANEXOS

Anexo 1 – *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0* (CTCAE v5.0)

CTCAE	Estenose Vaginal
Grau 1	Definição: transtorno caracterizado por estreitamento do canal vaginal. Assintomática; estreitamento ou encurtamento vaginal leve.
Grau 2	Estreitamento e/ou encurtamento vaginal que não interfere no exame físico.
Grau 3	Estreitamento e/ou encurtamento vaginal que interfere no uso de absorventes internos, atividade sexual ou exame físico.

Anexo 2 – Índice da Função Sexual Feminina (FSFI)

Instruções

Estas perguntas são sobre seus sentimentos e respostas sexuais nas **últimas 4 semanas**. Por favor, responda às perguntas de forma mais clara e honesta possível. Suas respostas serão mantidas em completo sigilo. Para responder o questionário use as seguintes definições:

Atividade sexual: pode incluir carícias, estimulação sexual preliminar, masturbação e coito vaginal.

Relação sexual: é definida como penetração (entrada) do pênis na vagina.

Estimulação sexual: inclui estimulação sexual preliminar com um parceiro, autoerotismo (masturbação) ou fantasia sexual.

PARA CADA ITEM, MARQUE APENAS UMA RESPOSTA

O desejo ou interesse sexual é um sentimento que abrange a vontade de ter uma experiência sexual, a receptividade às iniciativas sexuais do parceiro e pensamentos ou fantasias sobre o ato sexual.

1. **Durante as últimas 4 semanas**, com que **frequência** você sentiu desejo ou interesse sexual?

- (5) Sempre ou quase sempre
- (4) Muitas vezes (mais da metade do tempo)
- (3) Às vezes (aproximadamente a metade do tempo)
- (2) Poucas vezes (menos do que a metade do tempo)
- (1) Nunca ou quase nunca

2. **Durante as últimas 4 semanas**, como você classificaria seu **nível (grau)** de desejo ou interesse sexual?

- (5) Muito alto
- (4) Alto
- (3) Moderado
- (2) Baixo
- (1) Muito baixo ou nenhum

A excitação sexual é uma sensação com aspectos físicos e mentais. Pode aparecer uma sensação de calor ou vibração na genitália, lubrificação (umidade) ou contrações musculares.

3. **Durante as últimas 4 semanas**, com que **frequência** você se sentiu excitada durante o ato ou atividade sexual?

- (0) Sem atividade sexual
- (5) Sempre ou quase sempre
- (4) Muitas vezes (mais da metade do tempo)
- (3) Algumas vezes (metade das vezes)
- (2) Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- (1) Nunca ou quase nunca

4. **Durante as últimas 4 semanas**, como você classificaria seu **nível (grau)** de excitação sexual durante a atividade sexual?

- (0) Sem atividade sexual
- (5) Muito alto
- (4) Alto
- (3) Moderado
- (2) Baixo
- (1) Muito baixo ou nenhum

5. **Durante as últimas 4 semanas**, qual foi seu **grau** de confiança sobre sentir-se excitada durante a atividade sexual?

- (0) Sem atividade sexual
- (5) Altíssima confiança
- (4) Alta confiança
- (3) Moderada confiança
- (2) Baixa confiança
- (1) Baixíssima ou nenhuma confiança

6. **Durante as 4 últimas semanas**, com que **frequência** você ficou satisfeita com seu nível (grau) de excitação durante a atividade sexual?

- (0) Sem atividade sexual
- (5) Sempre ou quase sempre
- (4) Muitas vezes (mais da metade do tempo)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)
- (2) Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- (1) Nunca ou quase nunca

7. **Durante as 4 últimas semanas**, com que **frequência** você ficou lubrificada (“molhada”) durante a atividade sexual?

- (0) Sem atividade sexual
- (5) Sempre ou quase sempre
- (4) Muitas vezes (mais da metade do tempo)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)
- (2) Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- (1) Nunca ou quase nunca

8. **Durante as últimas 4 semanas**, qual foi o **grau** de dificuldade para ficar lubrificada (“molhada”) durante a atividade sexual?

- (0) Sem atividade sexual
- (1) Extremamente difícil ou impossível
- (2) Muito difícil
- (3) Difícil
- (4) Pouco difícil
- (5) Nada difícil

9. **Durante as 4 últimas semanas**, com que **frequência** você manteve sua lubrificação até o final da atividade sexual?

- (0) Sem atividade sexual
- (5) Sempre ou quase sempre
- (4) Muitas vezes (mais da metade do tempo)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)
- (2) Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- (1) Nunca ou quase nunca

10. **Durante as 4 últimas semanas**, qual foi o **grau** de dificuldade para manter sua lubrificação até terminar a atividade sexual?

- (0) Sem atividade sexual
- (1) Extremamente difícil ou impossível
- (2) Muito difícil
- (3) Difícil
- (4) Pouco difícil
- (5) Nada difícil

11. **Durante as 4 últimas semanas**, na atividade sexual ou quando sexualmente estimulada com que **frequência** você atingiu o orgasmo (clímax)?

- (0) Sem atividade sexual
- (5) Sempre ou quase sempre
- (4) Muitas vezes (mais da metade do tempo)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)
- (2) Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- (1) Nunca ou quase nunca

12. **Durante as 4 últimas semanas**, na atividade sexual ou quando sexualmente estimulada, qual foi o **grau** de dificuldade para atingir o orgasmo (clímax)?

- (0) Sem atividade sexual
- (1) Extremamente difícil ou impossível
- (2) Muito difícil
- (3) Difícil
- (4) Pouco difícil
- (5) Nada difícil

13. **Durante as 4 últimas semanas**, qual foi o **grau** de satisfação com sua habilidade de chegar ao orgasmo (clímax) durante a atividade sexual?

- (0) Sem atividade sexual
- (5) Muito satisfeita
- (4) Moderadamente satisfeita
- (3) Indiferente
- (2) Moderadamente insatisfeita
- (1) Muito insatisfeita

14. **Durante as 4 últimas semanas**, qual foi o **grau** de satisfação com a quantidade de envolvimento emocional entre você e seu parceiro durante a atividade sexual?

- (0) Sem atividade sexual
- (5) Muito satisfeita
- (4) Moderadamente satisfeita
- (3) Indiferente
- (2) Moderadamente insatisfeita
- (1) Muito insatisfeita

15. **Durante as 4 últimas semanas**, qual foi o **grau** de satisfação na relação sexual com seu parceiro?

- (5) Muito satisfeita
- (4) Moderadamente satisfeita
- (3) Indiferente
- (2) Moderadamente insatisfeita
- (1) Muito insatisfeita

16. **Durante as 4 últimas semanas**, de forma geral, qual foi o **grau** de satisfação com sua vida sexual?

- (5) Muito satisfeita
- (4) Moderadamente satisfeita
- (3) Indiferente
- (2) Moderadamente insatisfeita
- (1) Muito insatisfeita

17. **Durante as 4 últimas semanas**, com que **frequência** você sentiu desconforto ou dor **durante** a penetração vaginal?

- (0) Não houve tentativa de penetração
- (1) Sempre ou quase sempre
- (2) Muitas vezes (mais da metade do tempo)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)
- (4) Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- (5) Nunca ou quase nunca

18. **Durante as 4 últimas semanas**, com que **frequência** você sentiu desconforto ou dor **após** a penetração vaginal?

- (0) Não houve tentativa de penetração
- (1) Sempre ou quase sempre
- (2) Muitas vezes (mais da metade do tempo)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)
- (4) Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- (5) Nunca ou quase nunca

19. **Durante as 4 últimas semanas**, como você classificaria seu **grau** de desconforto ou dor **durante ou após** a penetração vaginal?

- (0) Não houve tentativa de penetração
- (1) Altíssimo
- (2) Alto
- (3) Moderado
- (4) Baixo
- (5) Baixíssimo ou nenhum

Obrigada pela sua colaboração!

Anexo 3 - Versão abreviada do questionário da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-BREF)

Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. Por favor responda a todas as questões. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **duas últimas semanas**. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	nada	muito pouco	Médio	Muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu “muito” apoio como abaixo.

	nada	muito pouco	Médio	Muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu “nada” de apoio. Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule o número que lhe parece a melhor resposta.

Q1 – Como você avaliaria sua qualidade de vida?

Muito ruim	ruim	Nem ruim nem boa	boa	Muito boa
1	2	3	4	5

Q2 – Quão satisfeito (a) você está com a sua saúde?

Muito insatisfeito	insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

Q3 – Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?

Nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

Q4 – Quanto você precisa de um tratamento médico para levar sua vida diária?

Nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

Q5 – O quanto você aproveita a sua vida?

Nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

Q6 – Em que medida você acha que sua vida tem sentido?

Nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

Q7 – O quanto você consegue se concentrar?

Nada	muito pouco	mais menos	ou	bastante	extremamente
1	2	3		4	5

Q8 – Quão segura você se sente em sua vida diária?

Nada	muito pouco	mais menos	ou	bastante	extremamente
1	2	3		4	5

Q9 – Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?

Nada	muito pouco	mais menos	ou	bastante	extremamente
1	2	3		4	5

As questões seguintes perguntam sobre o **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas duas últimas semanas.

Q10 – Você tem energia suficiente para o seu dia a dia?

Nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

Q11 – Você é capaz de aceitar sua aparência física?

Nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

Q12 – Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?

Nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

Q13 – Quão disponível estão para você as informações que precisa no seu dia a dia?

Nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

Q14 – Em que medida você tem oportunidades de atividades de lazer?

Nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

Q15 – Quão bem você é capaz de se locomover?

Muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
1	2	3	4	5

Q16 – Quão satisfeito (a) você está com o seu sono?

Muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q17 – Quão satisfeito (a) você está com a sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia a dia?

Muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q18 – Quão satisfeito (a) você está com a sua capacidade para o trabalho?

Muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q19 – Quão satisfeito você está consigo mesmo?

Muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q20 – Quão satisfeito (a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?

Muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q21 – Quão satisfeito (a) você está com sua vida sexual?

Muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q22 – Quão satisfeito (a) você está com o apoio que recebe dos seus amigos?

Muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q23 – Quão satisfeito (a) você está com as condições do local onde mora?

Muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q24 – Quão satisfeito (a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?

Muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

Q25 – Quão satisfeito (a) você está com seu meio de transporte?

Muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

A questão seguinte refere-se à **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

Q26 – Com que frequência você tem sentimentos negativos, tais como mau humor, desespero, ansiedade e depressão?

Nunca	algumas vezes	frequentemente	muito frequentemente	sempre
1	2	3	4	5

Anexo 4 – Escala de Oxford Modificada

Grau de Força	Escala de Oxford Modificada
0	Ausência de resposta muscular.
1	Esboço de contração muscular não sustentada.
2	Presença de contração de pequena intensidade, mas que se sustenta.
3	Contração moderada: sentida com aumento de pressão intravaginal, que comprime os dedos do examinador com pequena elevação cranial da parede vaginal.
4	Contração satisfatória: aquela que aperta os dedos do examinador com elevação da parede vaginal em direção à sínfise púbica.
5	Contração forte: compressão firme dos dedos do examinador com movimento positivo em direção à sínfise púbica.

Anexo 5 – Aprovação da Comissão de Pesquisa DTG / CAISM / UNICAMP**Comissão de Pesquisa do DTG / CAISM**

Campinas, 21 de agosto de 2018.

Protocolo nº: 49/2018

O protocolo de pesquisa "*Exame ginecológico e ultrassom na avaliação da estenose vaginal pós radioterapia em mulheres com câncer de colo e endométrio: estudo transversal*" da pesquisadora Thaís de Moraes Siqueira foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM em 21/08/2018.

Atenciosamente,

PROF^a. DR^a. FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA
Presidente da Comissão de Pesquisa - DTG/CAISM


**PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA ANALISADO PELA
 COMISSÃO DE PESQUISA/CAISM/UNICAMP**

IDENTIFICAÇÃO		
Título do Projeto: "Exame ginecológico e ultrassom na avaliação da estenose vaginal pós-radioterapia em mulheres com câncer de colo e endométrio: estudo transversal"		
1. Pesquisador Responsável: Thaís de M. Crais Siqueira		
3. Instituição do Pesquisador: Mestranda em Toxicologia - Faculdade de Ciências Médicas - Unicamp		
4. Local onde será realizada a Pesquisa: Áreas de Ginecologia "Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti" – Centro de Atenção à Saúde da Mulher – CAISM/ UNICAMP		
5. Nº de inscrição no CEP/FCM: /201 .	6. Grupo:	7. Data de apresentação ao CEP / /201 .

APRESENTAÇÃO DO PROJETO:
<p>8. Introdução: Os cânceres ginecológicos com maior incidência são os de colo uterino e de endométrio. A radioterapia pélvica exclusiva ou após a cirurgia é uma das opções de tratamento locoregional que aumenta o risco de complicações, como a estenose vaginal (EV) e disfunções dos músculos do assoalho pélvico (MAP). A EV, definida como estreitamento ou encurtamento do canal vaginal, associada às disfunções dos MAP podem levar a sintomas urogenitais, como sangramento, corrimento vaginal e disúria e à disfunção sexual, que geram prejuízo na qualidade de vida da mulher. Objetivo: Avaliar a prevalência e gravidade da EV, disfunções dos MAP, sintomas urogenitais e qualidade de vida em mulheres com câncer de endométrio e colo do útero submetidas à RT pélvica com ou sem cirurgia prévia e a eficácia do ultrassom transabdominal na classificação da EV e das disfunções dos MAP. Sujeitos e métodos: Estudo de corte transversal. Serão selecionadas 129 mulheres submetidas à radioterapia pélvica, com ou sem cirurgia prévia, por câncer do colo do útero ou de endométrio, no Hospital da Mulher "Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti" do CAISM – UNICAMP. Após anamnese completa a revisão do prontuário será aplicado o questionário do índice da função sexual feminina (FSFI) e de qualidade de vida (WHOQOL-BREF). A seguir será realizado exame ginecológico para avaliação da EV, força dos MAP e dimensões do canal vaginal. A EV será graduada pelo Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE v5.0). A força dos MAP será graduada pela escala de Oxford modificada. O comprimento e o diâmetro vaginal serão mensurados através de um cilindro de acrílico. Na sequência será realizada ultrassonografia transabdominal 2D, 3D e 4D para avaliação por imagem da EV e dos MAP. Os dados serão descritos através de média, mediana, desvio-padrão e frequências. A avaliação das variáveis em relação aos casos será realizada pelo teste T de Student ou Mann-Whitney para variáveis contínuas e Qui-quadrado ou Fisher para variáveis dicotômicas, bem como valores da razão de prevalência e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Os dados serão tabulados no Microsoft Excel através de uma planilha e depois analisados no software SAS versão 9.4.</p>

AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS:
9.

COMENTÁRIOS E CONSIDERAÇÕES SOBRE A PESQUISA:
10.

CONSIDERAÇÕES SOBRE OS TERMOS DE APRESENTAÇÃO OBRIGATÓRIA:
11.

RECOMENDAÇÕES:
12.

CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES:

13.

14. SITUAÇÃO DO PARECER: Aprovado Não Recomenda a Aprovação Em Pendência Com Destaque

Campinas, 30 de agosto de 2018.

Nome e assinatura do(s) membro(s) relator(es):

Prof. Dr. Fernanda Caranhani de Castro Surita
Presidente da Comissão de Pesquisa DTG/CAISM/Unicamp.

Anexo 6 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Exame ginecológico e ultrassom na avaliação da estenose vaginal pós-radioterapia em mulheres com câncer de colo e endométrio: estudo transversal

Pesquisador: Thais de Moraes Siqueira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 98061018.3.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.087.778

Apresentação do Projeto:

Os cânceres ginecológicos com maior incidência são os de colo uterino e de endométrio. A radioterapia pélvica exclusiva ou após a cirurgia é uma das opções de tratamento locoregional que aumenta o risco de complicações, como a estenose vaginal (EV) e disfunções dos músculos do assoalho pélvico (MAP). A EV, definida como estreitamento ou encurtamento do canal vaginal, associada às disfunções dos MAP pode levar a sintomas urogenitais, como sangramento, corrimento vaginal e disúria e à disfunção sexual, que geram prejuízo na qualidade de vida da mulher. **Objetivo:** Avaliar a prevalência e gravidade da EV, disfunções dos MAP, sintomas urogenitais e qualidade de vida em mulheres com câncer de endométrio e colo do útero submetidas à RT pélvica com ou sem cirurgia prévia e a eficácia do ultrassom translabial na classificação da EV e das disfunções dos MAP. **Sujeitos e métodos:** Estudo de corte transversal. Serão selecionadas 129 mulheres submetidas à radioterapia pélvica, com ou sem cirurgia prévia, por câncer do colo do útero ou de endométrio, no Hospital da Mulher "Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti" do CAISM - UNICAMP. Após anamnese completa e revisão do prontuário será aplicado o questionário do Índice da Função Sexual Feminina (FSFI) e de qualidade de vida (WHOQOL-BREF). A seguir será realizado exame ginecológico para avaliação da EV, força dos MAP e dimensões do canal vaginal. A EV será graduada pelo Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE v5.0). A força dos MAP será graduada pela escala de Oxford modificada. O comprimento e o diâmetro vaginal serão mensurados através de um cilindro de acrílico. Na

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-6936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.087.378

sequência será realizada ultrassonografia translabial 2D, 3D e 4D para avaliação por imagem da EV e dosMAP. Os dados serão descritos através de média, mediana, desvio- padrão e frequências. A avaliação dasvariáveis em relação aos casos será realizada pelo teste T de Student ou Mann-Whitney para variáveiscontínuas e Qui-quadrado ou Fisher para variáveis dicotômicas, bem como valores da razão de prevalênciae seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Os dados serão tabulados no Microsoft Excel através deuma planilha e depois analisados no software SAS versão 9.4.Critério de Inclusão: Possuir carcinoma escamoso, adenocarcinoma ou adenocarcinoma de colo do útero oucarcinoma endométrio de endométrio; Ter terminado a radioterapia há no mínimo 6 meses; Maiores de18 anos; Mulheres alfabetizadas.Critério de Exclusão: Estádio IV de acordo com a FIGO para o câncer de colo do útero ou de endométrio;Evidência de doença em progressão; Ter realizado coelomectomia; Déficit neurológico ou muscular; Gestanteou puérpera; Cirurgia perineal prévia; Histórico de outro tipo de câncer; Estar realizando treinamento dosmúsculos do assoalho pélvico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a prevalência e gravidade da estenose vaginal, disfunções dos músculos do assoalho pélvico, sintomas urogenitais e qualidade de vida em mulheres com câncer de endométrio e colo do útero submetidas à radioterapia pélvica com ou sem cirurgia prévia e a eficácia do ultrassom translabialna classificação da estenose vaginal e das disfunções dos músculos do assoalho pélvico.

Objetivo Secundário:

Avaliar a prevalência da estenose vaginal através do exame ginecológico e sua gravidade de acordo com a classificação do Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0)em mulheres com câncer de endométrio e colo do útero submetidas a radioterapia pélvica com ou semcirurgia prévia segundo as variáveis da paciente, da doença e do tratamento. Avaliar o comprimento e odilâmetro vaginal das mulheres acima segundo as variáveis da paciente, da doença e do tratamento. Avaliar a força dos músculos do assoalho pélvico através do exame ginecológico de acordo com a classificação daescala de Oxford modificada dessas mulheres segundo as variáveis da paciente, da doença e dotratamento. Avaliar a prevalência de sintomas urogenitais e a função sexual dessas mulheres segundo aestenose vaginal e disfunções dos músculos do assoalho pélvico. Avaliar a qualidade de vida dessasmulheres segundo aestenose vaginal, disfunções dos músculos do assoalho pélvico, sintomas urogenitais e disfunção sexual. Avaliar a eficácia do ultrassom translabial na classificação das disfunções dos músculos do assoalho pélvico nessas

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Protocolo: 3.087.778

mulheres. Avaliar a eficácia do ultrassom translabial na classificação da estenose vaginal nessas mulheres.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Ao responder os questionários a participante poderá sentir desconforto emocional e terá acesso a atendimento psicológico, caso seja necessário. Durante o exame ginecológico, a mesma poderá sentir um mínimo desconforto ou em alguns casos dor pela palpção vaginal e/ou pelo cilindro que será utilizado para medir o seu canal vaginal. Para minimizar esses possíveis desconfortos e até mesmo prevenir infecções, o cilindro será revestido com preservativo lubrificado e vaselina e a pesquisadora utilizará luvas de látex e gel neutro para realizar a palpção vaginal. Pode ocorrer também um pequeno sangramento, o qual será contido com compressão e gaze, e caso seja de maior intensidade, atendimento especializado será garantido para a participante. O exame de ultrassonografia não é invasivo, pois o aparelho será colocado na vulva, sem pressão; também será revestido com preservativo para impedir qualquer infecção e terá a colocação de gel neutro para minimizar algum desconforto que eventualmente possa causar. Outro possível desconforto é o tempo necessário para a participação na pesquisa, de aproximadamente 45 minutos. Todos os exames serão realizados pela pesquisadora responsável, previamente treinada, garantido o menor desconforto possível.

Benefícios:

Não haverá benefício imediato para a participante da pesquisa, no entanto, caso sejam detectadas disfunções, a mesma poderá ser orientada sobre opções de tratamento. Não haverá custos adicionais para participar do estudo, bem como não haverá compensação financeira para a participante.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisadora responsável: Thais de Moraes Siqueira

Orientador: Prof. Dr. Luiz Gustavo Oliveira Brito

Coorientador: Profa. Dra. Sophie Francoise Mauriceffe Derchain

Projeto de pesquisa: detalhado, com embasamento da literatura. Vinculado a aluno de pós-graduação nível Mestrado.

Tamanho da Amostra no Brasil: 129.

Endereço:	Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		
Bairro:	Barão Geraldo	CEP:	13.083-887
UF:	SP	Município:	CAMPINAS
Telefone:	(19)3521-8236	Fax:	(19)3521-7187
		E-mail:	cepj@cm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.087.778

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

1. Folha de rosto devidamente assinada e datada.
2. Projeto de pesquisa: detalhado, com embasamento da literatura. Vinculado a aluno de pós-graduação nível Mestrado.
5. Comprovante de vínculo com a instituição: apresentado.

- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1209995.pdf 09/11/2018
- CARTA_RESPOSTA.pdf 09/11/2018 : adequada, apresentando respostas as pendências.
- TCLE.pdf 09/11/2018: versão adequada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram adequadamente respondidas. TCLE e riscos e benefícios do projeto estão adequados.

Conclusão: projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuação pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-0936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.087.778

adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa.

- Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1209995.pdf	09/11/2018 13:14:56		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	09/11/2018 13:09:56	Thais de Moraes Siqueira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/11/2018 13:05:33	Thais de Moraes Siqueira	Aceito
Outros	Atestado_Matricula_Thais.pdf	10/09/2018 15:48:02	Thais de Moraes Siqueira	Aceito
Outros	Parecer_Circunstanciado_Thais.pdf	10/09/2018 15:32:07	Thais de Moraes Siqueira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Thais.pdf	10/09/2018 15:17:21	Thais de Moraes Siqueira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Thais.pdf	10/09/2018 13:31:31	Thais de Moraes Siqueira	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.087.778

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 17 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br