VÍTOR FONSECA XAVIER

**Avaliação prospectiva de sintomas urinários em pacientes submetidos a
radioterapia de pelve: infecção urinária ou cistite actínica**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Oncologia
Orientadora: Profa. Dra. Heloisa de Andrade
Carvalho

São Paulo
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Xavier, Vítor Fonseca

Avaliação prospectiva de sintomas urinários em
pacientes submetidos a radioterapia de pelve :
infecção urinária ou cistite actínica / Vítor Fonseca
Xavier. -- São Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Oncologia.

Orientador: Heloisa de Andrade Carvalho.

Descritores: 1.Neoplasias 2.Radioterapia
3.Infecções urinárias 4.Estudos de coorte 5.Cistite

USP/FM/DBD-494/17

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Lista de Abreviaturas

3D-CRT	<i>Tridimensional Conformal Radiotherapy</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
IGRT	<i>Image-Guided Radiotherapy</i>
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ITU	Infecção do Trato Urinário
OMS	Organização Mundial da Saúde
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VMAT	<i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i>

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Critérios de classificação dos sintomas urinários pelo RTOG	14
Tabela 2 – Características dos 72 pacientes do estudo - HCFMUSP - 2014 a 2015	19
Tabela 3 – Características dos 24 (33%) pacientes sintomáticos e incidência de sintomas - HCFMUSP - 2014 a 2015	21

Lista de Figuras

Figura 1 – Histograma dose-volume de planejamento de paciente com câncer de próstata.	5
Figura 2 – Comparativo entre as técnicas de tratamento 3D-CRT e IMRT no tratamento de câncer de endométrio	6
Figura 3 – Planejamento tridimensional conformado para câncer de próstata.....	7
Figura 4 – Braquiterapia em tumores pélvicos.....	8
Figura 5 – Fluxograma de inclusão dos pacientes.....	13
Figura 6 – Avaliação dos pacientes durante o tratamento.....	15
Figura 7 – Fluxo de bases para cálculo de amostra	17
Figura 8 – Fluxograma da inclusão de pacientes no estudo	18

SUMÁRIO

Lista de Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

RESUMO

ABSTRACT

1.	INTRODUÇÃO.....	1
1.1.	Radioterapia	3
1.1.1.	<i>Técnicas de Radioterapia</i>	4
1.2.	Cistite Actínica e Infecção Urinária.....	8
2.	OBJETIVOS	11
3.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
3.1.	Seleção dos Pacientes	12
3.2.	Avaliação de Infecção do Trato Urinário.....	14
3.3.	Coleta de Dados	15
3.4.	Análise Estatística.....	16
3.5.	Cálculo da amostra.....	16
4.	RESULTADOS	18
5.	DISCUSSÃO	22
6.	CONCLUSÕES	28
7.	REFERÊNCIAS	29

APÊNDICE

RESUMO

Xavier VF. *Avaliação prospectiva de sintomas urinários em pacientes submetidos a radioterapia de pelve: infecção urinária ou cistite actínica* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

A incidência de infecção do trato urinário (ITU) em pacientes submetidos a radioterapia pélvica com sintomas de cistite varia entre 6% e 45%. O diagnóstico de ITU é tipicamente realizado através dos sintomas de cistite associados à leucocitúria. Não há evidências para essa abordagem em indivíduos submetidos a radioterapia na pelve, pois essa população pode apresentar sintomas de cistite secundários ao câncer ou ao seu tratamento. O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência de ITU em pacientes com sintomas de cistite submetidos à radioterapia pélvica. Realizou-se um estudo de coorte prospectivo cujos critérios de inclusão foram pacientes maiores de 18 anos, com câncer primário pélvico, tratados com intuito curativo e bom estado de performance. Foram excluídos pacientes em tratamento para ITU, usuários de cateteres urinários, pacientes em diálise, com cistostomia ou nefrostomia e uso de antibiótico durante o tratamento. O recrutamento ocorreu antes do início da radioterapia, realizou-se exame de urina tipo I e urocultura. Após o início do tratamento, foram realizadas consultas com avaliação semanal dos sintomas urinários segundo critérios do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). Em caso de aparecimento de novos sintomas urinários ou piora daqueles já existentes, aplicava-se questionário e colhia-se um segundo exame de urina tipo I e urocultura. O diagnóstico de ITU foi definido por urocultura com crescimento bacteriano maior que 104 CFU/mL. Entre setembro de 2014 e novembro de 2015 foram recrutados sequencialmente 112 pacientes. Destes, 29 (26%) não realizaram o primeiro exame. Entre os que realizaram o exame, 11 (10%) apresentaram urocultura positiva e foram excluídos. Restaram 72 (64%) pacientes no estudo. No seguimento destes, 24 (33%) pacientes apresentaram sintomas urinários novos ou piora dos sintomas pré-existent. Apenas um (1,4%) paciente apresentou confirmação de ITU na segunda urocultura. Observamos uma incidência de ITU menor que a esperada. Isso pode ser explicado pela realização de urocultura pré-tratamento e exclusão dos pacientes com o exame positivo. Além disso, foi realizada investigação urinária apenas em pacientes sintomáticos. Esse controle da população estudada sugere que os dados da literatura relacionados à frequência de ITU até então sejam, na verdade, relacionados a pacientes com bacteriúria assintomática que desenvolveram sintomas devido à radioterapia. Dessa forma, concluímos que nosso achado é clinicamente muito relevante, pois através de uma avaliação prospectiva e controlada, encontramos uma incidência de ITU bem menor que a estimada até então pela literatura.

Descritores: neoplasias; radioterapia; infecções urinárias; incidência; estudos de coorte; cistite.

ABSTRACT

Xavier VF. *Prospective evaluation of urinary symptoms in patients submitted to pelvic radiotherapy: urinary infection or actinic cystitis* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

The incidence of urinary tract infection (UTI) in patients undergoing pelvic radiotherapy with symptoms of cystitis varies from 6% to 45% and the diagnosis of UTI is typically made through the symptoms of cystitis associated with leukocyturia, findings that allow the use of antibiotics. However, there are no evidences for this approach in individuals undergoing pelvic radiotherapy, since this population may present symptoms of cystitis secondary to cancer or its treatment. The objective of the present study was to evaluate the incidence of UTI in patients with symptoms of cystitis submitted to pelvic radiotherapy and to identify correlated predictive factors. This was a prospective cohort study. Inclusion criteria were patients older than 18 years, with primary pelvic cancer in treatment with curative intent and good performance status. Exclusion criteria, patients being treated for UTI, use of urinary catheter, patients in dialysis, or with cystostomy or nephrostomy, and use of antibiotics during treatment. Patients were recruited before the beginning of radiotherapy, when urinalysis and urine culture were collected. After start of treatment, weekly consultations were performed with evaluation of urinary symptoms according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) scale. In case of new urinary symptoms or worsening of those already existing, a questionnaire was applied to analyze possible risk factors for UTIs and a second urinalysis and urine culture were performed. The diagnosis of UTI was defined as urine culture with a bacterial growth greater than 10^4 CFU / mL. From September 2014 to November 2015, 112 patients were sequentially recruited. Of these, 29 (26%) did not perform the first exam. Among those who underwent the test, 11 (10%) presented the first urine culture positive and were excluded, remaining 72 (64%) patients for the study. In the follow-up, 24 (33%) patients presented new urinary symptoms or worsened of pre-existing symptoms. In only one (1.4%) patient UTI was confirmed in the second urine culture. The incidence of UTI was lower than expected in this population. This can be explained by the performance of the pre-treatment evaluation with urine culture with exclusion of patients with positive exam. In addition, a urinary investigation was performed only in symptomatic patients. This control of the population studied suggests that the literature data related to the frequency of UTI so far may be related to patients with asymptomatic bacteriuria who developed symptoms due to radiotherapy. Thus, we conclude that our finding is clinically very relevant, since through a prospective and controlled evaluation, an incidence of UTI much lower than that estimated so far in the literature was detected.

Descriptors: neoplasms; radiotherapy; urinary tract infections; incidence; cohort studies; cystitis.

1. INTRODUÇÃO

Com base no documento *World Cancer Report* 2014, da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é um problema de saúde pública, especialmente entre os países em desenvolvimento. A estimativa mundial, realizada em 2012, pelo projeto Globocan/Iarc, apontou que, dos 14 milhões de casos novos estimados, mais de 60% ocorreram em países em desenvolvimento. Para a mortalidade, a situação agrava-se quando se constata que, dos 8 milhões de óbitos previstos, 70% ocorreram nesses mesmos países¹.

Os tipos de câncer mais incidentes no mundo foram pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes foram pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Em mulheres, as maiores frequências encontradas foram mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%)¹.

A estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o Brasil, no biênio 2016-2017, aponta a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (aproximadamente 180 mil casos novos), ocorrerão cerca de 420 mil casos novos de câncer. O perfil epidemiológico observado assemelha-se ao da América Latina, onde os cânceres de próstata (61 mil, 28,6%) em homens e mama (58 mil, 28,1%) em mulheres serão os mais frequentes. Seguem-se, pulmão (8,1%), intestino (7,8%), estômago (6,0%) e cavidade oral (5,2%) nos homens e intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) nas mulheres².

Estimativas da *International Agency for Research on Cancer* mostram que a radioterapia permanece como um importante componente no tratamento do câncer com

cerca de 50% dos pacientes recebendo radioterapia³. No Brasil, não possuímos estatísticas que avaliam a porcentagem desses tumores que recebem radioterapia como parte do tratamento. No entanto, levando-se em conta os tumores mais incidentes no Brasil, excluindo os tumores de pele não melanoma, estima-se que os primários da pelve representam cerca de 40% do total de tumores em incidência², dentre os quais um contingente significativo de pacientes terá indicação de radioterapia locoregional com intenção curativa.

Em relação ao câncer de próstata, por exemplo, quando comparamos pacientes com doença localizada e prognóstico similar, não há diferença em controle bioquímico e sobrevida livre de doença, para pacientes tratados com prostatectomia radical ou radioterapia⁴. Assim, radioterapia deve ser considerada como importante opção terapêutica para esses pacientes.

Por outro lado, para o câncer de colo uterino, a radioterapia tem sido usada com intuito curativo desde o princípio do século XX. De uma maneira geral, é a primeira escolha para o tratamento curativo de tumores de colo uterino localmente avançados (estádios IB2 a IV da *Fédération Internationale de Gynecologie et Obstetrique* - FIGO)⁵, associada ou não à quimioterapia concomitante como padrão.

Outro exemplo de indicação formal de radioterapia no contexto de tumores pélvicos são os tumores de reto avançados. Para estes, a associação de radioterapia com quimioterapia neoadjuvantes à cirurgia é considerada atualmente o tratamento padrão. Promove uma diminuição tumoral (*downstaging*), melhora da ressecabilidade e maior possibilidade de preservação esfinteriana⁶. Além disso, pelo menos um estudo europeu demonstrou que a radioterapia neoadjuvante resulta em melhor sobrevida e controle local⁷.

1.1. Radioterapia

A radioterapia é uma modalidade de tratamento que utiliza um tipo de energia, as radiações ionizantes, para levar à morte celular. Seu mecanismo de ação ocorre principalmente através do dano às moléculas de água e/ou ao DNA das células por ionização dos átomos que compõem suas cadeias. Essas lesões ao DNA podem ou não ser reversíveis. As ionizações com a quebras moleculares e rupturas do DNA são consideradas como fator dominante causador da morte celular⁸.

Tanto as células malignas quanto as normais na região de tratamento estão sujeitas aos efeitos ionizantes da radiação. As células normais geralmente são mais capazes de reparar os danos causados pela radiação, usando maquinaria molecular que detecta rupturas e mutações de DNA e as repara. Em contraste, muitas células malignas carecem desses mecanismos moleculares e, portanto, são preferencialmente danificadas pela radiação⁹.

Os tecidos normais têm limites de dose de radiação que podem suportar com segurança. Esses limites determinam a dose máxima que pode ser administrada num determinado volume durante um curso de tratamento para se prevenir complicações tardias. Os efeitos colaterais que ocorrem durante ou após a radioterapia dependem da área anatômica do tratamento, da dose cumulativa, dose por fração, proximidade de tecidos e associação com efeitos de outros tratamentos contra o câncer, como cirurgia e quimioterapia⁹.

Os efeitos colaterais agudos da radioterapia ocorrem durante o tratamento ou até 3 meses após o término do mesmo. Geralmente estão associados ao comprometimento da repopulação celular em tecidos com alto *turnover*, como mucosas e tecido hematopoiético, ou pela formação de edema nos tecidos irradiados. Dessa forma, nas

mucosas, o início dos sintomas secundários ao tratamento ocorre em aproximadamente 2 semanas, tempo médio de diferenciação das células basais em tecido epitelial especializado⁹. Os efeitos agudos em geral são reversíveis, entretanto, se a dose recebida na região ultrapassar o limite de tolerância do órgão, pode haver comprometimento do reparo celular e consequente risco de complicações ou efeitos tardios da irradiação.

Efeitos tardios são considerados a partir de 3 meses do término do tratamento até anos depois. As sequelas da radioterapia a longo prazo estão em grande parte relacionadas à cicatrização com fibrose do tecido irradiado, sendo, em geral, irreversíveis⁹.

1.1.1. Técnicas de Radioterapia

Várias técnicas são utilizadas com o objetivo principal de administrar dose máxima nos alvos, com a melhor preservação possível dos tecidos normais. A maneira mais comum de realizar a radioterapia é através da radioterapia externa, ou teleterapia, com diferentes técnicas onde a fonte de radiação fica distante do paciente. A fonte de radiação pode ser natural, emitida por isótopos radioativos, como por exemplo o Cobalto-60, ou artificial, produzida por aceleradores lineares. A teleterapia, em geral, é utilizada para se administrar dose homogênea em grandes volumes.

A técnica clássica ou convencional de teleterapia é a conhecida como bidimensional (2D), onde toda a programação é baseada em anatomia de superfície e/ou referências ósseas de radiografias simples.

Com a evolução dos exames de imagem e da informática, surgiu a Radioterapia Tridimensional Conformada (*Tridimensional Conformal Radiotherapy* - 3D-CRT), baseada na reconstrução tridimensional de imagens de tomografia computadorizada. Foi o principal avanço da radioterapia e até hoje é base para as técnicas que surgiram

posteriormente. Trata-se de uma estratégia para se adequar ao máximo a irradiação aos volumes alvos, minimizando a dose de radiação para os tecidos normais circunvizinhos. É possível assim, calcular e otimizar a dose de radiação recebida pelo tumor, bem como pelos tecidos normais adjacentes, por meio da avaliação das imagens e de gráficos de correlação dose-volume (histogramas dose-volume)¹⁰ (Figura 1).

FONTE: Acervo Xavier VF.

Figura 1 – Histograma dose-volume de planejamento de paciente com câncer de próstata.

O alvo do tratamento é o PTV (*Planning Target Volume*) da próstata (vermelho) e os vários órgãos em risco analisados (cabeça de fêmur direita, azul; cabeça de fêmur esquerda, verde; reto, marrom; bexiga, laranja). No eixo x a dose em cGy e em y, o volume relativo (%) (Pinnacle, Philips Medical Systems, Highland Heights, OH)

A Radioterapia de Intensidade Modulada (*Intensity Modulated Radiation Therapy*

– IMRT) é uma forma avançada de 3D-CRT que altera a intensidade da radiação em diferentes partes de um único feixe de radiação enquanto esta é entregue. Essa técnica permite maior preservação dos tecidos normais em relação à 3D-CRT, com maximização da entrega de radiação para o volume alvo¹¹⁻¹³.

Outras técnicas de teleterapia como radioterapia com arco volumétrico modulado (*Volumetric Modulated Arc Therapy* - VMAT), radiocirurgia e radioterapia estereotáctica craniana ou extracraniana, radioterapia guiada por imagem (*Image-Guided Radiotherapy* - IGRT) se desenvolveram, permitindo tratamentos mais curtos e mais rápidos, com maior precisão de localização do alvo. Com essa evolução, cada vez mais podem-se reduzir as margens de segurança do tratamento, minimizando o risco de efeitos colaterais agudos e tardios (Figura 2).

FONTE: Acervo Carvalho HA.

Figura 2 – Comparativo entre as técnicas de tratamento 3D-CRT e IMRT no tratamento de câncer de endométrio

Cortes axiais (superior), coronais e sagitais da tomografia de planeamento, respectivamente para radioterapia tridimensional conformada (3D) e de intensidade modulada (IMRT). Notar que para um mesmo volume alvo (vermelho), a dose de tratamento (delimitada em azul) é a mesma, porém, com IMRT ocorre preservação maior dos órgãos normais adjacentes.

Independentemente da técnica utilizada, para se realizar a radioterapia externa é necessário um processo prévio denominado planeamento. Consiste na simulação do tratamento: posicionamento com imobilização cuidadosa do paciente, determinação do local de tratamento e aquisição das imagens necessárias. Para 3D-CRT ou técnicas mais avançadas realiza-se uma tomografia computadorizada chamada de tomografia de

simulação, cujas imagens serão enviadas a um sistema de planejamento para definição dos volumes alvos e órgãos em risco e posterior cálculo do tratamento. São definidos os campos (entradas) de radiação, bem como as doses em cada região / órgão e o cronograma de tratamento. Após o cálculo, o planejamento é avaliado pela análise das imagens e dos histogramas dose-volume. O objetivo é atingir doses tumoricidas nos alvos para adequado controle tumoral, ao mesmo tempo em que os tecidos normais devem ser preservados ao máximo a fim de se evitar toxicidades graves (Figura 3)¹⁰.

FONTE: Acervo Xavier VF.

Figura 3 – Planejamento tridimensional conformado para câncer de próstata.

Corte axial de tomografia computadorizada na região da próstata. O alvo do tratamento é o PTV (*Planning Target Volume*) da próstata (vermelho) e os vários órgãos em risco analisados (cabeça de fêmur direita, azul; cabeça de fêmur esquerda, verde; reto, marrom; bexiga, laranja).

Outro método de realização da radioterapia é a braquiterapia onde a fonte de radiação é colocada muito próxima ou em contato direto com o local de tratamento. A radiação emitida atinge volumes relativamente pequenos, com alto gradiente de dose. Tem, portanto, a capacidade de administrar altas doses de radiação ao tumor, reduzindo a dose para os tecidos normais adjacentes¹⁰.

A braquiterapia implica na utilização de material radioativo que será colocado em proximidade ou contato direto com a lesão. Pode ser definitiva (ou permanente), quando o material fica no paciente, ou temporária, quando o material é retirado do paciente após o tratamento. Para sua realização utilizam-se moldes, implantes ou cateteres como vias de colocação do material radioativo.

Os tumores em que mais se utiliza a braquiterapia são os ginecológicos, de próstata e de partes moles (Figura 4). Devido ao alto gradiente de dose promovido pela braquiterapia, a dose recebida pelos órgãos adjacentes pode ser minimizada em relação à teleterapia.

FONTE: Acervo Carvalho HA.

Figura 4 – Braquiterapia em tumores pélvicos.

A: Exemplo de inserção intracavitária de aplicadores em braquiterapia ginecológica. Corte sagital de ressonância magnética da pelve com aplicador “sonda intrauterina e anel” posicionado, respectivamente, na cavidade uterina e fôrnices vaginais. B: Radioscopia pélvica (ântero-posterior) de implante permanente de próstata com sementes de Iodo-131 com a bexiga contrastada.

1.2. Cistite Actínica e Infecção Urinária

A irradiação de tumores da região pélvica leva de alguma maneira à irradiação dos órgãos pélvicos na sua totalidade ou em partes. As doses de radiação utilizadas no tratamento de tumores pélvicos, em geral variam de 40 a 80 Gy, com fracionamento de 2

Gy/dia, 5 frações/semana. A bexiga urinária é um órgão vesico-elástico oco situado da porção anterior da pelve. É exposta total ou parcialmente à irradiação ionizante em radioterapia externa ou na braquiterapia dessa região. A bexiga tem uma boa tolerância à radiação suportando cerca de 75 Gy em 25% do seu volume, 70 Gy em 35% e 65 Gy em até 50% do seu volume¹⁴. Apesar disso, pelo efeito da radiação nas células epiteliais, podem surgir alterações funcionais agudas que consistem em aumento da frequência urinária, disúria e hematúria. Esses sintomas decorrem da inflamação causada pelas lesões induzidas pela radiação e mimetizam sintomas secundários à infecção urinária¹⁴.

O diagnóstico de ITU é tipicamente realizado na população geral através de sinais e sintomas de cistite como disúria, polaciúria, urgência miccional, dor suprapúbica e presença de leucocitúria ou bacteriúria na análise bioquímica de amostra da urina na ausência de sintomas vaginais^{15,16}. A partir desses achados, nas mulheres por exemplo, se inicia antibioticoterapia empírica enquanto se aguarda a confirmação diagnóstica com urocultura¹⁶.

Apesar de essa abordagem estar estabelecida para mulheres da comunidade, ela provavelmente não pode ser aplicada em indivíduos submetidos a radioterapia pélvica. Usualmente, essa população apresenta sintomas de cistite secundários ao câncer ou ao seu tratamento¹⁷⁻¹⁹. Além disso, estima-se que alterações no exame de urina I, como a leucocitúria, clássico preditor de cistite infecciosa, também pode estar presente na cistite actínica²⁰. Esses sintomas também podem ocorrer devido à invasão da bexiga pelo próprio câncer a partir de sítios primários vizinhos como reto, próstata e útero.

Há estimativas de que cerca de metade dos pacientes com câncer de próstata localizado submetidos à irradiação com teleterapia apresentam sintomas urinários durante o tratamento^{18,19,21}. Por outro lado, a incidência estimada de infecção urinária em

pacientes submetidos à radioterapia de pelve é variável. Dados da literatura evidenciam uma incidência que pode variar entre 6% e 45%²²⁻²⁴.

Essa incidência discrepante mostra heterogeneidade da literatura na abordagem do tema. Geralmente, a incidência de ITU é tratada como um desfecho secundário e não se realiza uma metodologia que exclua todos os vieses associados a esse diagnóstico²⁵. Sendo assim, pode haver uma baixa correlação entre os sintomas de cistite e a presença de infecção urinária nessa população.

Atualmente, não há evidências que auxiliem a distinguir clinicamente cistite infecciosa de cistite actínica. Os sinais, sintomas e o exame bioquímico da urina geralmente usados na população geral para o diagnóstico de infecção urinária, provavelmente não se aplicam à população sob radioterapia pélvica. A falta de evidências sobre o assunto faz com que recursos sejam utilizados de maneira não sistematizada, o que pode gerar excesso de custo com propedêutica, além de poder comprometer a segurança do paciente através do sub-diagnóstico de ITU e do uso excessivo de antibióticos.

2. OBJETIVOS

- Primário: Avaliar a incidência de ITU em pacientes com sintomas de cistite submetidos à radioterapia pélvica;
- Secundário: Identificar possíveis fatores preditivos correlacionados.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo de coorte prospectivo realizado no Serviço de Radioterapia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo vinculado à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob número 287/14 e pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, sob número 626/14. Todos os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.1. Seleção dos Pacientes

CrITÉRIOS de inclusão

- Pacientes com câncer primário de próstata, reto, ânus, colo uterino e endométrio com indicação de radioterapia pélvica;
- Tratamento com intuito curativo;
- Maiores de 18 anos;
- Estado de performance menor ou igual a 2 (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG)²⁶.

CrITÉRIOS de exclusão

- Uso de antibióticos nos 30 dias antecedentes à tomografia de simulação da radioterapia;
- Usuários de cateteres urinários durante a radioterapia ou 30 dias antes de seu início;

- Pacientes em diálise;
- Portadores de cistostomia ou nefrostomia;
- Uso de antibióticos durante a radioterapia.

Após avaliação clínica do paciente e indicação da radioterapia pélvica com intuito curativo, era agendada a simulação da radioterapia para planejamento do tratamento. No dia da tomografia de simulação era oferecida a oportunidade de participar do estudo aos pacientes elegíveis e para os que aceitaram foi solicitada a coleta de amostra urinária para realização de exame de urina tipo I e urocultura (Figura 5).

Figura 5 – Fluxograma de inclusão dos pacientes

3.2. Avaliação de Infecção do Trato Urinário

Os sintomas urinários foram avaliados semanalmente em consultas rotineiras de todos os pacientes durante o tratamento, com a equipe da enfermagem e médica. Nessas consultas foi realizada, entre outras, avaliação dos principais sintomas urinários relacionados ao tratamento. Os sintomas foram graduados de acordo com os critérios propostos pelo *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) (Tabela 1). Em caso de aparecimento de sintomas urinários novos ou piora dos sintomas preexistentes, o paciente era questionado se havia recebido antibióticos desde a tomografia de simulação e nos casos negativos, aplicávamos um questionário (Apêndice 1) para análise de possíveis fatores de risco e solicitávamos novos exames de urina I e urocultura (Figura 6).

O diagnóstico de infecção urinária foi estabelecido quando a urocultura apresentou um crescimento bacteriano maior que 10^4 CFU/mL (*Gelose chromID®*).

Tabela 1 – Critérios de classificação dos sintomas urinários pelo RTOG

Grau	1	2	3	4
Sintomas Urinários	Frequência urinária ou noctúria 2x maior que o hábito pré-tratamento	Frequência urinária ou noctúria menor que 1/1h	Frequência urinária ou noctúria maior que 1/1h	Hematúria que requer transfusão
	Disúria, urgência que não necessita de medicamento	Disúria, urgência, espasmo vesical que requer uso de anestésico urinário (Ex.: fenazopiridina)	Disúria, dor pélvica, espasmos que requerem opioide	Obstrução urinária aguda não secundária a coágulos
			Hematúria macroscópica	Ulceração ou necrose

FONTE: *Cooperative Group Toxicity Criteria* publicado pela *RTOG Foundation*. (<https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/CooperativeGroupCommonToxicityCriteria.aspx>)

Figura 6 – Avaliação dos pacientes durante o tratamento

3.3. Coleta de Dados

Foram coletados dados demográficos dos pacientes, do tratamento e dos resultados dos exames de urina (Apêndice 1) na admissão, no estudo e nas consultas de revisão durante o tratamento. Dessa forma, o acompanhamento dos pacientes foi realizado desde a tomografia de simulação até o último dia de tratamento.

Nessa fase foram catalogadas variáveis em relação ao paciente como idade, gênero, sítio primário do tumor, diagnóstico de diabetes, quimioterapia concomitante e grau dos sintomas urinários, seguindo os critérios RTOG. Também foram catalogados fatores como perda de fezes, uso de fraldas, número de ITUs tratadas no último ano, data da última ITU tratada e auto percepção de alteração do aspecto da urina.

Em relação à radioterapia foi documentada a dose de radiação aplicada até o momento do surgimento dos sintomas e a realização de braquiterapia prévia ao

surgimento dos sintomas. Dados bioquímicos do exame de urina tipo I como leucocitúria, hematúria, nitrito, além do Gram também foram avaliados.

3.4. Análise Estatística

Utilizou-se a estatística descritiva com o objetivo de descrever e sistematizar todos os dados obtidos, nomeadamente frequências absolutas (n°) e relativas (%). O cálculo das taxas de incidência foi realizado de acordo com a seguinte fórmula genérica (Fórmula 1):

$$\text{Taxa de incidência (\%)} = \frac{n^\circ \text{ de eventos no prazo considerado}}{n^\circ \text{ de pacientes (população avaliada)}} \cdot 100 \quad (1)$$

Foi planejada análise regressiva multivariada a fim de se encontrar fatores que pudessem prever o risco de infecção e nortear a conduta clínica precocemente.

3.5. Cálculo da amostra

A literatura apresenta uma frequência de disúria em pacientes submetidos à radioterapia na pelve de cerca de 50% e uma incidência de ITU bem heterogênea a partir de estudos retrospectivos ou não controlados entre 6 e 45%²⁰⁻²³.

Foi utilizado para o cálculo: incidência de disúria de 50% e frequência de ITU de 10%. Considerando que para análise regressiva multivariada de cada variável são necessários cerca de 10 casos, optou-se pragmaticamente em analisar 5 variáveis. Dessa forma, seriam necessários 50 pacientes com infecção urinária. Sendo assim, a partir dos dados da literatura, considerou-se inicialmente um total de 1.000 pacientes para se obter 500 pacientes sintomáticos (Figura 7).

Figura 7 – Fluxo de bases para cálculo de amostra

4. RESULTADOS

O recrutamento foi iniciado em setembro de 2014. Em análise interina realizada em novembro de 2015 haviam 112 pacientes recrutados. Entre os pacientes recrutados foram excluídos 29 que não realizaram o primeiro exame de urina tipo I e urocultura solicitados na tomografia de simulação e 11 pacientes que apresentaram primeira urocultura positiva. Dessa forma, foi avaliado um total de 72 pacientes (Figura 8).

Devido à menor incidência de pacientes sintomáticos e principalmente à baixa incidência de infecção urinária encontrada no estudo, muito inferior à utilizada para o cálculo da amostra, foi optado por interromper a coleta de dados e não realizar a análise regressiva inicialmente proposta dos fatores preditores de infecção urinária.

Figura 8 – Fluxograma da inclusão de pacientes no estudo

Os indivíduos incluídos no estudo apresentavam, em sua maioria, idade acima dos 40 anos, 70/72 (98%) e sexo masculino 43/72 (60%). Os sítios primários mais prevalentes foram próstata 27/72 (36%) e reto 22/72 (31%), seguidos de colo uterino 16/72 (23%), endométrio 4/72 (6%) e canal anal 3/72 (3%). Antes de se iniciar o tratamento, havia uma equivalência entre pacientes assintomáticos 37/72 (51%) e sintomáticos 35/72 (49%). Entre os sintomas destacaram-se a urgência miccional 22/35 (63%) e noctúria 13/35 (37%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Características dos 72 pacientes do estudo - HCFMUSP - 2014 a 2015

Características		Número de Pacientes (%)
Idade	< 40 anos	2 (3%)
	40-70 anos	41 (57%)
	> 70 anos	29 (40%)
Gênero	Masculino	43 (60%)
	Feminino	29 (40%)
Sítio	Canal anal	3 (4%)
Primário	Colo uterino	16 (22%)
	Endométrio	4 (6%)
	Próstata	27 (37%)
	Reto	22 (31%)
Sintomas	Assintomáticos	37 (51%)
Urinários	Sintomáticos	35 (49%)
Iniciais	Disúria	5 (14%)
	Urgência	22 (63%)
	Noctúria (> 2x)	13 (37%)
	Hematúria	0 (0%)

Durante a radioterapia, apenas 24 (33%) pacientes apresentaram sintomas, os demais 48 (67%) seguiram tratamento assintomáticos sem mais serem abordados pelos investigadores (Tabela 3). A incidência de sintomas foi similar entre os pacientes com tumor primário de colo uterino 5/16 (31%), próstata 10/27 (37%) e reto 7/22 (32%). Os pacientes com tumor primário de canal anal e endométrio apresentaram incidência de 2/3 (67%) e 0/4, respectivamente.

Em relação à técnica de tratamento, todos os pacientes receberam radioterapia externa na pelve e apenas 13 (18%) pacientes, com tumores ginecológicos, foram submetidas a braquiterapia. As doses de teleterapia na pelve variaram de 45 Gy a 78 Gy, em frações de 1,8 a 2 Gy/dia. Na braquiterapia, foram prescritas doses de 20 Gy (4 frações de 5 Gy) nos casos de adjuvância e 30 Gy (4 frações de 7,5 Gy) no tratamento definitivo.

Apresentaram sintomas 16/56 (29%) dos pacientes tratados com a técnica 3D-CRT, 8/16 (50%) com IMRT e 3/13 (23%) pacientes que realizaram braquiterapia. Em 75% dos pacientes, houve início dos sintomas ou piora dos sintomas preexistentes com uma dose de teleterapia entre 15 e 45 Gy. A dose mediana para surgimento de sintomas foi 3,24 Gy. Os sintomas que motivaram a solicitação da segunda urocultura foram disúria 20/24 (83%) e noctúria 4/24 (16%). Não foram identificados hematúria ou urgência miccional. A tabela 3 apresenta os dados dos pacientes sintomáticos e a respectiva incidência de sintomas.

Tabela 3 – Características dos 24 (33%) pacientes sintomáticos e incidência de sintomas - HCFMUSP - 2014 a 2015

	Características	Incidência de Sintomas (%)
Sítio Primário	Canal anal	2/3 (67%)
	Colo uterino	5/16 (31%)
	Endométrio	0/4 (0%)
	Próstata	10/27 (37%)
	Reto	7/22 (32%)
Técnica de Tratamento	3D-CRT ¹	16/56 (29%)
	IMRT ²	8/16 (50%)
	Braquiterapia	3/13 (23%)
Dose de Radioterapia na Pelve	< 5 Gy ³	0/24 (0%)
	6-15 Gy	2/24 (8%)
	16-25 Gy	6/24 (25%)
	26-35 Gy	6/24 (25%)
	36-45 Gy	6/24 (25%)
	46-55 Gy	1/24 (4%)
	56-65 Gy	2/24 (8%)
	> 65 Gy	1/24 (4%)
Sintomas Urinários	Disúria	20/24 (83%)
	Urgência Miccional	0/24 (0%)
	Noctúria	4/24 (16%)
	Hematúria	0/24 (0%)

¹Radioterapia Tridimensional Conformada

²Radioterapia de Intensidade Modulada

³Gray

5. DISCUSSÃO

Este trabalho teve o intuito de avaliar criteriosamente a população submetida a radioterapia de pelve em relação aos sintomas urinários e incidência de infecção urinária. A escassez de evidências sobre o assunto nos fez propor um desenho de estudo que pudesse abranger o máximo de informações até então inexistentes e dessa forma, orientar o manejo desses pacientes em relação à propedêutica e terapêutica.

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo com intuito de avaliar de maneira sistemática os sintomas urinários no momento de seu surgimento ou piora e controlar possíveis vieses em relação ao diagnóstico definitivo de ITU através da urocultura positiva. Esse cuidado na avaliação levou a um complexo fluxo de pacientes com várias etapas a serem cumpridas. A dependência em se realizar uma etapa para ter condições de seguir a seguinte, fez com que tivéssemos diversos pontos de perda no recrutamento e seguimento.

A estimativa da incidência de sintomas urinários agudos na população submetida a radioterapia de pelve é muito variada. Valores entre 25% e 83% são habitualmente descritos^{18,19,23,25,27}. Foi considerada inicialmente, de maneira pragmática, para cálculo da amostra, uma incidência de 50%. Em nosso estudo encontramos 33% (24/72) de pacientes que apresentaram sintomas, um valor abaixo do esperado. Acreditamos que a causa dessa relativa baixa incidência seja o fato de termos realizado apenas tratamentos conformados ou IMRT, que poupam mais os tecidos normais quando comparados aos tratamentos convencionais¹⁹. No entanto, interessante encontramos uma maior porcentagem de pacientes sintomáticos entre os que realizaram IMRT (Tabela 3), técnica que supostamente tem o potencial de maior preservação dos tecidos normais. Todavia, em

nosso serviço selecionamos os casos mais complexos e que necessitam de uma maior dose para o uso do IMRT. Isso, provavelmente, foi responsável por esse achado inesperado.

O baixo número de pacientes sintomáticos (24) após 14 meses do início do estudo demonstrou a inviabilidade de se prolongar o recrutamento e fez com que optássemos em interromper o estudo após análise interina. Dessa forma, não foi possível realizar a avaliação de possíveis fatores preditivos de infecção urinária conforme planejado. Sendo assim, avaliamos de forma descritiva os dados encontrados.

A população do estudo apresentava em sua maioria mais que 40 anos, com prevalência do sexo masculino. Essa maior participação do sexo masculino é explicada pelo câncer de próstata ser a neoplasia maligna mais prevalente entre os homens no Brasil, excetuando-se cânceres de pele². Entre os tumores primários, também se destaca a neoplasia de reto compreendendo um terço dos pacientes. De acordo com estimativas do INCA de 2016 a neoplasia de reto é a terceira em incidência no Brasil, atrás apenas de próstata e mama².

De maneira paradoxal, os pacientes submetidos à radioterapia de intensidade modulada (IMRT) apresentaram uma maior incidência de sintomas. A menor dose entregue aos órgãos normais através dessa técnica nos faz supor que essa população teria menos toxicidades^{14,28}. Entretanto, em nosso serviço, essa técnica foi reservada para os casos com anatomia interna desfavorável e uma maior proximidade entre a área a ser tratada e órgãos normais.

Em nossa casuística, apenas pacientes com tumores ginecológicos realizaram braquiterapia intracavitária. Existe um racional de que as pacientes que realizam braquiterapia estariam mais sujeitas a sintomas urinários devido à irradiação em altas doses próxima à bexiga além da necessidade da passagem de sonda vesical de demora a

cada procedimento²⁰. Entretanto, comparativamente a outras técnicas, houve uma menor incidência de sintomas, apenas 3/13 (23%). As demais 10 pacientes realizaram seu tratamento sem queixas urinárias.

Em geral, sintomas novos ou piora dos sintomas foram identificados com uma dose mediana de 32,4 Gy. Esse período para início dos sintomas, após duas semanas, é esperado e está relacionado com o tempo de vida médio das células maduras do epitélio vesical e uretral⁹.

A grande maioria dos estudos reporta os sintomas urinários secundários à radioterapia de forma genérica através de grau de toxicidade geniturinária, como o proposto pelo RTOG descrito acima. Em concordância, a disúria foi o principal sintoma, e em nosso estudo, foi o principal motivador da solicitação do segundo exame em 83% dos casos, com incidência entre pacientes tratados de 28% (20/72)¹⁵.

Em geral, artigos modernos que avaliam a incidência de infecção ITU em pacientes submetidos a radioterapia de pelve estão associados à avaliação. Bonnetta e Di Piero avaliaram 370 pacientes submetidos a radioterapia de pelve e encontraram uma incidência de ITU de 24,2%²³. Cowan et al. randomizaram 128 pacientes entre placebo e o uso de *cranberry*. Encontraram uma incidência de ITU nessa população de 44,1%²⁷.

Esses mesmos estudos avaliaram de maneira prospectiva a incidência de infecção urinária na população submetida a radioterapia de pelve. Mostraram uma incidência elevada de ITU. Entretanto, não realizaram uma avaliação urinária antes do tratamento. O não controle da urina prévio ao início do tratamento pode ter contribuído para a alta incidência nessa população, pois vários desses pacientes poderiam ser portadores de bacteriúria assintomática^{23, 27}.

Apenas dois estudos mais antigos realizaram uma avaliação prospectiva dessa população realizando urina tipo I e urocultura de todos os pacientes previamente ao

tratamento. Bialas et al.²² em 1989 avaliaram 172 pacientes e observaram de forma prospectiva, uma prevalência de urocultura positiva prévia à radioterapia de 17% e uma incidência durante o tratamento também de 17%²². Prasad et al.²⁴ em 1994, da mesma forma, avaliaram de maneira prospectiva pacientes com tumores primários ginecológicos. Encontraram maior risco de ITU naquelas submetidas à cistoscopia prévia à radioterapia e cateterização urinária na braquiterapia intracavitária. Foram realizadas uroculturas semanais sem avaliação dos sintomas. Foi observado que 10% das pacientes apresentavam urocultura positiva antes do início do tratamento e 23% apresentaram o exame positivo durante a radioterapia.

Shuford et al.²⁰ avaliaram os resultados de exames de urina de 134 mulheres com tumores primários de pelve, submetidas a radioterapia na pelve. O estudo teve como objetivo encontrar parâmetros da análise de urina que pudessem prever ITU utilizando a urocultura como padrão ouro. Todavia, foi um estudo retrospectivo sem uma avaliação do status urinário prévio ao início do tratamento. Sendo assim, seus resultados podem conter os mesmos vieses de pacientes inicialmente portadores de bacteriúria assintomática.

Em nosso estudo, dos 112 pacientes avaliados, todos realizaram urocultura antes do início do tratamento e encontramos 10% dos pacientes com urocultura positiva, valor próximo aos 2 estudos que haviam realizado essa avaliação previamente ao tratamento. Optamos em excluir esses pacientes com o objetivo de avaliar a real incidência de infecção urinária durante o tratamento.

Quando comparamos a incidência de ITU durante o tratamento com os estudos que realizaram urocultura de controle prévia ao início da radioterapia, encontramos uma incidência de casos novos bem inferior. Enquanto Bialas et al.²² e Prasad et al.²⁴ relataram 17% e 23%, respectivamente, encontramos apenas 4%. Essa diferença pode ser

explicada pelo fato desses dois estudos terem realizado exame de urocultura semanalmente de todos os pacientes independentemente da presença ou não de sintomas.

Consideramos, portanto, que a incidência de ITU encontrada de 4% (um paciente), bem abaixo do até então encontrado na literatura, foi principalmente devida a dois fatores: o primeiro foi a realização da urocultura antes da radioterapia e exclusão daqueles pacientes com exame positivo; o segundo foi a investigação apenas de pacientes com sintomas urinários. Dessa forma excluimos os pacientes com bacteriúria assintomática e investigamos apenas os que se tornaram suspeitos para infecção urinária devido ao surgimento de sintomas.

A partir disso, inferimos que a frequência de infecção urinária conhecida até o momento seja, na verdade, relacionada a pacientes com bacteriúria assintomática que desenvolveram sintomas secundários à radioterapia e são erroneamente classificados como portadores de infecção urinária nessa população pelos critérios clássicos de ITU utilizados para um paciente da comunidade.

Nossos achados são extremamente importantes para a prática clínica. A baixa incidência de ITU encontrada nesse estudo, leva à discussão sobre o uso dos critérios clínicos diagnóstico de ITU utilizados para pacientes da comunidade, na população submetida à radioterapia pélvica. Esse provável equívoco diagnóstico tende a gerar tratamentos empíricos em excesso nessa população.

Trata-se do primeiro estudo a analisar de forma prospectiva e controlada a real incidência de infecção urinária na população submetida a radioterapia pélvica. Devido à baixa incidência encontrada, faz um alerta em relação a diagnósticos em excesso, gastos com propedêutica e tratamento empírico desnecessário nessa população, que inclusive pode levar à resistência antimicrobiana.

A incidência menor que a esperada, observada em nosso estudo, poderá subsidiar a realização de um protocolo que evite o tratamento empírico com antibióticos nessa população. A partir de nossos achados, nos pacientes sem neutropenia e afebris, tem-se segurança em aguardar o resultado da urocultura para definição da antibioticoterapia adequada.

6. CONCLUSÕES

- A incidência de ITU em pacientes submetidos a radioterapia pélvica foi de apenas 4% entre os sintomáticos;
- Devido à baixa incidência de ITU encontrada, não foi possível identificar fatores preditivos relacionados.

7. REFERÊNCIAS

1. Stewart BW. World Cancer Report. IARC Press. Lyon 2014.
2. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015. [citado. 24 Nov 2017]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>.
3. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci.* 2012;9:193-9.
4. D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I, et al. Equivalent biochemical failure-free survival after external beam radiation therapy or radical prostatectomy in patients with a pretreatment prostate specific antigen of > 4 -20 ng/ml. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:1053-8.
5. NCCN Practice Guidelines for breast cancer. National Comprehensive Cancer Network. USA, 2017 [cited 2017 Nov 24]. Available from: www.nccn.org.
6. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1731-40.
7. Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:575-82.
8. Revell SH. Relationship between chromosome damage and cell death, Liss A (Ed), New York City 1983. p.113.
9. Hall, EJ. Radiobiology for the radiologist. 7^a ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. Cap. 10, p. 135-58: Radiation carcinogenesis.
10. Halperin E, Wazer D, Perez C, Brady L. Principles and practice of radiation oncology. 6th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
11. Garden AS, Morrison WH, Wong PF, et al. Disease-control rates following intensity-modulated radiation therapy for small primary oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67:438-44.
12. Guerrero Urbano MT, Nutting CM. Clinical use of intensity-modulated radiotherapy: part I. *Br J Radiol.* 2004; 77:88-96.
13. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage

- nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66:981-91.
14. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, et al. Radiation dose–volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76: S116–22.
 15. Stephen B, Brahmajee K, Nallamotheu M, David LS, Stephan DF, Sanjay S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA*. 2002;287:2701-10.
 16. Kalpana G, Thomas MH, Kurt GN, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52:103-20.
 17. Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, Sandeman TF, Conn IG, Teriana N, et al. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol*. 1991;67:608-15.
 18. Crook J, Esche B, Futter N. Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder, and sexual function: the patient's perspective. *Urology*. 1996;47:387-94.
 19. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:267-72.
 20. Shuford RA, Dulaney CR, Burnett OL 3rd, Byram KW, McDonald AM. Evaluating the role of urinalysis for suspected cystitis in women undergoing pelvic radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; [Epub ahead of print].
 21. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:1019-34.
 22. Bialas I, Bessell EM, Sokal M, Slack R. A prospective study of urinary tract infection during pelvic radiotherapy. *Radiother Oncol*. 1989;16:305-9.
 23. Bonneta A, Di Piero F. Enteric-coated, highly standardized cranberry extract reduces risk of UTI and urinary symptoms during radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2012;4:281-6.
 24. Prasad KN, Pradhan S, Datta NR. Urinary tract infection in patients of gynecological malignancies undergoing external pelvic radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 1995;57:380-2.
 25. Lynne G. Cranberry in radiotherapy: dispelling the myths. A review of the literature. *J Radiother Pract*. 2014;13:98–105.

26. ECOG-ACRIN Cancer research Group. [cited 2017 Nov 24]. Available from: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.
27. Cowan CC, Hutchison C, Cole T, et al. A randomised double-blind placebo controlled trial to determine the effect of cranberry juice on decreasing the incidence of urinary symptoms and urinary tract infections in patients undergoing radiotherapy for cancer of the bladder or cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24:31-8.
28. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:1124-9.

APÊNDICE

Apêndice 1 - Questionário clínico

IDENTIFICAÇÃO	
NOME:	IDADE:
DATA:	
RGHC:	PACS:
SIMULAÇÃO	
SINTOMAS URINÁRIOS: ___ DISÚRIA ___ URGÊNCIA ___ NOCTÚRIA (___ vezes/noite) ___ HEMATÚRIA CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO? ___ SIM ___ NÃO (se SIM, especificar) ___ USO DE ANTIBIÓTICOS NOS ÚLTIMOS 30 DIAS ___ ECOG ≤ 2 ___ PALIATIVO ___ DIALÍTICO ___ CISTOSTOMIA/NEFROSTOMIA ___ USO DE CATETERES URINÁRIOS ___ SÍTIO 1º EXTRAPÉLVICO ___ NÃO ADERIU ___ OUTROS: _____	
REVISÃO ENFERMAGEM	
DATA DA IDENTIFICAÇÃO DOS SINTOMAS ____/____/____	
RECEBEU ANTIBIÓTICO DURANTE O TRATAMENTO? ___ SIM ___ NÃO (se sim, excluir)	
FATORES DE RISCO	
PERDE FEZES NA ROUPA? ___ SIM ___ NÃO	
USO DE FRALDAS OU ABSORVENTES NA ÚLTIMA SEMANA ___ SIM ___ NÃO	
Nº DE ITU NOS ÚLTIMOS 12 MESES: _____	
ÚLTIMA ITU TRATADA HÁ QUANTOS MESES? _____ (aproximar o mês, caso necessário)	
PERCEBEU ALTERAÇÃO DE ASPECTO DA URINA NA ÚLTIMA SEMANA? ___ SIM ___ NÃO	
VOCÊ ACHA QUE ESTÁ COM INFECÇÃO URINÁRIA? ___ SIM ___ NÃO	
SINTOMAS GENITOURINÁRIOS (<i>Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria</i> RTOG)	
GRAU 1 (sintomas não requerem medicação) ___ DISÚRIA ___ URGÊNCIA ___ NOCTÚRIA (2X maior que a pré-tratamento)	
GRAU 2 (sintomas requerem medicação. Ex.: Fenazopiridina) ___ DISÚRIA ___ URGÊNCIA ___ NOCTÚRIA (2X maior que a pré-tratamento)	
GRAU 3 (introdução de opioide para SINTOMAS URINÁRIOS, hematúria macroscópica, noctúria grave) ___ DISÚRIA ___ URGÊNCIA ___ NOCTÚRIA (1/1h) ___ HEMATÚRIA	
GRAU 4 (Hemotransfusão secundária a hematúria, Obstrução uretral, necrose/ulceração)	
MÉDICOS PESQUISA	
TU PRIMÁRIO: ___ PRÓSTATA ___ COLO UTERINO ___ ENDOMÉTRIO ___ RETO ___ CANAL ANAL ___ OUTRO Qual: _____	
QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE? ___ SIM ___ NÃO	
DOSE RT NA DATA DOS SINTOMAS: _____ cGy ___ Fx	
DOSE PROPOSTA: _____ cGy ___ Fx	
BRAQUITERAPIA ANTES DA QUEIXA? ___ SIM ___ NÃO.	
SE SIM, QUANTAS SESSÕES? _____	
LEUCOCITÚRIA: _____ HEMATÚRIA: _____ NITRITO: _____	