GEOVANNE PEDRO MAURO

Qualidade de vida e função sexual entre homens que fazem sexo com outros homens tratados radicalmente com quimiorradioterapia para neoplasia de canal anal

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

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

São Paulo
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Mauro, Geovanne Pedro
Qualidade de vida e função sexual entre homens que fazem sexo com outros homens tratados radicalmente com quimiorradioterapia para neoplasia de canal anal / Geovanne Pedro Mauro. -- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientadora: Heloisa de Andrade Carvalho.

Descritores: 1.Neoplasias do ânus 2.Radioterapia 3.Qualidade de vida 4.Abstinência sexual/efeitos da radiação 5.Minorias sexuais e de gênero 6.Saúde sexual

USP/FM/DBD-221/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

SUMÁRIO

RESUMO
SUMMARY
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS
LISTA DE FIGURAS
LISTA DE QUADROS E TABELAS
LISTA DE GRÁFICOS
LISTA DE APÊNDICES
1. INTRODUÇÃO 1
8.1 O Tratamento 1
8.2 A Radioterapia 3
8.2 O Paciente 4
8.3 As comorbidades 9
2. OBJETIVO.....10
3. MATERIAIS E MÉTODOS..... 11
4. RESULTADOS.....19
5. DISCUSSÃO.....39
6. CONCLUSÃO.....45
7. REFERÊNCIA.....46
APENDICE

Mauro GP. *Qualidade de vida e função sexual entre homens que fazem sexo com outros homens tratados radicalmente com quimiorradioterapia para neoplasia de canal anal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Desde a publicação dos primeiros casos de neoplasia de canal anal tratados de maneira neoadjuvante e que obtiveram resposta completa por Nigro et al na década de 1970, essa neoplasia é tratada com uma combinação de poliquimioterapia associada à radioterapia definitiva com intuito radical. Entretanto, esse tratamento também traz toxicidades. Existe uma população especificamente vulnerável para o desenvolvimento de neoplasia de canal anal que compreende homens que fazem sexo com outros homens. Essa população é, porém, negligenciada nos estudos oncológicos. O objetivo primário do presente estudo, portanto, foi avaliar o impacto da radioquimioterapia definitiva na qualidade de vida e função sexual desses pacientes. Os objetivos secundários foram avaliar sobrevida global, livre de progressão, livre de metástases e livre de colostomia nessa população, avaliar o impacto na qualidade de vida e função sexual na subpopulação que vive com o vírus HIV, e descrever os hábitos sexuais da população alvo. Este foi um estudo de coorte prospectiva que incluiu pacientes com diagnóstico de neoplasia de canal anal não metastática tratados com intuito curativo com quimiorradioterapia exclusivas. Apenas pacientes que se declarassem homens que fazem sexo com outros homens foram incluídos no estudo A metodologia incluiu aquisição de dados demográficos, sociais e sobre sexualidade e questionários de avaliação de qualidade de vida e função sexual QLQ-C30 e IIEF ("International Index for Erectile Function") foram aplicados. Para pacientes com o vírus HIV foram também coletados dados relacionados a desfechos clínicos e tratamento do HIV e também aplicado o questionário HAT-QoL. Os questionários foram aplicados a todos os pacientes incluídos, na primeira consulta, na ocasião do término do tratamento e 3, 6 e 12 meses após o término do tratamento. Entre 2015 e 2019, foram recrutados 19 pacientes em uma amostra de 40 avaliados para o estudo. A idade média dos pacientes incluídos foi de 59,3 anos (35 a 78 anos). O inventário sexual demonstrou que a maior parte da coorte consistia de homens cisgênero homossexuais (89,4%), solteiros (57,9%) e monogâmicos (73,7%). Seguimento mediano foi de 21,8 meses. Sobrevida global média, sobrevida livre de progressão, controle local e sobrevida livre de colostomia foram de 20,8, 19,8, 17,2 e 17,4 meses, respectivamente. Nenhuma sobrevida mediana

foi atingida. Os resultados dos questionários demonstraram que houve uma queda importante da qualidade de vida durante o tratamento que voltou a se elevar 3 meses após o tratamento. Ao final de 12 meses, uma retomada progressiva fazia com que os níveis atingidos de qualidade de vida chegassem aos mesmos níveis pré-tratamento. A maioria deles teve sua função sexual comprometida, demonstrada pelos níveis de IIEF e de frequência das relações sexuais. Pacientes portadores de HIV apresentaram variação da qualidade de vida global e sexual semelhante aos demais. Em conclusão, o diagnóstico de neoplasia de canal anal e seu tratamento afetam negativamente a qualidade de vida e a função sexual dos pacientes HSH com tendência à recuperação aos níveis iniciais após 12 meses. Pacientes portadores do vírus HIV apresentam impacto semelhante da doença em sua qualidade de vida global e sexual. O fato de um paciente pertencer ao grupo estudado não teve impacto no prognóstico, uma vez que as sobrevidas foram semelhantes às descritas na literatura. Apesar do retorno aos níveis pré-terapêutica, o câncer anal e seu tratamento representam um ônus para os HSH em relação à qualidade de vida e à função sexual no primeiro ano de seguimento.

Descritores: Neoplasias do ânus; Radioterapia; Qualidade de vida; Abstinência sexual/efeitos da radiação; Minorias sexuais e de gênero; Saúde sexual.

Mauro GP. *Quality of life and sexual function among men who have sex with other men treated radically for anal cancer with chemoradiation* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020

Since the first cases of anal canal neoplasia that had fully responded to neoadjuvant treatment were published by Nigro et al in the 1970s, this disease has been treated radically with a combination of definitive radiotherapy-associated multidrug therapy. However, this treatment is not free of toxicities. The aim of the present study was to evaluate the impact of this treatment on the population of men who have sex with men (MSM), a population that is vulnerable to the development of this neoplasia but is neglected in cancer studies. The secondary objectives were to assess overall, progression-free, metastasis-free and colostomy-free survival in this population, to assess the impact on quality of life and sexual function in the subpopulation living with the HIV virus, and to describe the sexual habits of the target population. This was a prospective cohort study that included patients diagnosed with non-metastatic neoplasia of the anal canal treated with definitive chemoradiotherapy with curative intent. Only patients who declared themselves as men who have sex with other men were included. Besides the acquisition of demographic, social and sexuality data, the methodology included the application of questionnaires to assess quality of life and sexual function, i.e. QLQ-C30 and IIEF (International Index of Erectile Function). For patients with HIV virus, data related to clinical outcomes and HIV treatment were also collected and the HAT-QoL questionnaire was also applied. The questionnaires were applied to all patients at the first consultation, in the end of radiotherapy and 3, 6 and 12 months after the end of treatment. Between 2015 and 2019, 19 patients were recruited from a cohort of 40 that attended in the period. The mean age of the included patients was 59.3 years (35 to 78 years). The sexual inventory showed that most the cohort consisted of homosexual (89.4%), single (57.9%) and monogamous (73.7%) cisgender men. Median follow-up was 19.8 months. Overall mean survival, progress-free survival, local control and colostomy-free survival were 20.8, 19.8, 17.2 and 17.4 months, respectively. No median survival was reached. The results of the questionnaires showed that there was a significant decrease in quality of life during treatment, which rose again 3 months after treatment. At the end of 12 months, a progressive recovery demonstrated that the quality of life levels returned to the same

pre-treatment levels. Most of them had their sexual function compromised, demonstrated by the levels of IIEF and frequency of sexual intercourse. Patients with HIV showed a variation in global and sexual quality of life like the others. In conclusion, the diagnosis of anal canal neoplasia and its treatment affects negatively the quality of life and sexual function of MSM with a tendency to recover to initial levels after 12 months. Patients with HIV virus have a similar impact of the disease on their overall and sexual quality of life. The fact that a patient belongs to the studied group had no impact on the prognosis, since the survival endpoints were like those described in the literature. Despite the return to pre-therapeutic levels, anal cancer and its treatment represent a burden for MSM in relation to quality of life and sexual function in the first year of follow-up.

Descriptors: Anus neoplasms; Radiotherapy; Quality of life; Sexual abstinence/radiation effects; Sexual and gender minorities; Sexual health.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D: Técnica tridimensional conformada de radioterapia

5-FU: 5-fluorouracil

AAP: Amputação abdomino-perineal

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

CTV: *Clinical target volume*

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

FMUSP: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

GTV: *Gross tumor volume*

HC: Hospital das Clínicas

HIV: *Human immunodeficiency virus* (Vírus da imunodeficiência humana)

HPV: *Human papilloma virus*

HSH: Homens que fazem sexo com outros homens

ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

IMRT: Radioterapia com técnica de modulação da intensidade do feixe

INCA: Instituto Nacional do Câncer "José Alencar Gomes da Silva"

OAR: órgão em risco no tratamento radioterápico

PVHIV: Pessoa vivendo com o vírus HIV

PTV: *Planning target volume*

RM: Ressonância Magnética

RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*

TARV: Terapia antiretroviral de alta eficácia

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Corte axial mostrando a distribuição de dose do caso 14
Figura 2. Corte sagital mostrando a distribuição de dose do caso 14
Figura 3. Corte coronal mostrando a distribuição de dose do caso 14
Figura 4. Fluxograma de recrutamento

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos envolvendo rastreamento de câncer
Tabela 2 – Dados demográficos e resultados do estudo
Tabela 3 – Resultados gerais do estudo
Tabela 4 – Inventário sexual
Tabela 5 – Toxicidades
Tabela 6 – Cobertura dos alvos com as respectivas doses de prescrição
Tabela 7 – Dose nos órgãos em risco
Tabela 8 – Resultados da avaliação ANOVA não-paramétrica para variação dos questionários com o tempo

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Sobrevida global (média = 20,8 meses)
Gráfico 2 – Sobrevida livre de recidiva local (controle local) (média = 17,2 meses)
Gráfico 3 – Sobrevida livre de progressão sistêmica (metástases)
(média = 19,8 meses)
Gráfico 4 – Sobrevida livre de colostomia (média = 17,4 meses)
Gráfico 5 – Abstinência sexual há 30 dias
Gráfico 6 – Coito anal receptivo nos últimos 30 dias
Gráfico 7 – Dor à relação sexual nos últimos 30 dias
Gráfico 8 – Variação dos resultados do questionário EORTC QLQ-C30 (resultados globais)
Gráfico 9 - Variação dos resultados do questionário EORTC QLQ-C30 (domínio emocional)
Gráfico 10 - Variação dos resultados do questionário EORTC QLQ-C30 (domínio social)
Gráfico 11 - Variação dos resultados do questionário IIEF
Gráfico 12 – Correção entre as respostas médias à Q26 do questionário QLQ-C30 e os valores medianos do questionário IIEF
Gráfico 13 - Variação dos resultados do questionário HAT-QoL (valores globais)
Gráfico 14 - Variação dos resultados do questionário HAT-QoL (domínio sexual)
Gráfico 15 – Mapa de calor da correlação de Spearman entre os questionários

APÊNDICES

Apêndice 1. Termo de Consentimento livre esclarecido (TCLE)
Apêndice 2. Ficha inicial de avaliação dos pacientes
Apêndice 3. Estadiamento pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 8ª edição
Apêndice 4. Doses de prescrição e limites de dose utilizados no estudo
Apêndice 5. Questionário EORTC QLQ-C30
Apêndice 6. Questionário Índice Internacional de Função Erétil (IIEF)
Apêndice 7. Questionário HAT-QoL

INTRODUÇÃO

O câncer de canal anal é uma entidade rara[1]. Apresenta-se como aproximadamente 2% das neoplasias gastrointestinais, em uma relação de 60% de pacientes mulheres, embora este dado esteja se modificando para uma quase equivalência entre os sexos. No Brasil, as estatísticas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) agrupam essa doença com neoplasia de reto e cólon, o que dificulta a avaliação real de sua incidência. Os números publicados em 2015[2] descrevem aproximadamente 300 mortes por ano devidas a essa neoplasia, que, no entanto, apresenta alta taxa de curabilidade.

1. O Tratamento

O tratamento do câncer de canal anal tem uma longa história de desenvolvimento baseado na evolução do tratamento com radioterapia (RT). As primeiras linhas gerais do tratamento dessa neoplasia foram dadas pelo cirurgião americano Norman D. Nigro, em seus experimentos de neoadjuvância[3]. Na época, já se reconhecia o extremo impacto que a amputação abdominoperineal (AAP) tinha na qualidade de vida dos pacientes tratados. Os esforços do Dr. Nigro foram por fim publicados no que se tornou a base do tratamento definitivo para o câncer de canal anal até hoje. Seu tratamento inovador consistia de radioterapia na baixa dose de 3000 rads (3000 cGy atualmente) com técnicas rudimentares associada à quimioterapia com mitomicina C e 5-fluorouracil (5-FU) disponíveis na época. Apesar da intenção pré-operatória, aventou-se a hipótese de se omitir a cirurgia até então padrão já que a resposta completa era obtida em mais da metade dos pacientes.

Conforme a busca por melhores taxas de controle foi avançando, sempre houve uma preocupação muito grande com o impacto em qualidade de vida. Mesmos nos primeiros estudos randomizados, o desfecho de sobrevida livre de colostomia está constantemente presente.

Uma das primeiras dúvidas quanto ao tratamento proposto por Nigro era justamente a toxicidade advinda da quimioterapia. Em um primeiro estudo randomizado proposto pelo *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) no final da década de 1980, o RTOG 8704[4], buscava-se trocar a tóxica mitomicina C,

quimioterápico com grande potencial de toxicidade hematológica, por versões igualmente eficazes e menos tóxicas desse esquema quimioterápico, no caso a substituição pela cisplatina. Ao final do estudo de Flam et al, a mitomicina C manteve-se como padrão para tratamento definitivo da neoplasia de canal anal.

A substituição de mitomicina por cisplatina no tratamento do câncer do canal anal também não foi apoiada pelos resultados do RTOG 9811[5]. Na última atualização, houve diferenças significativas favorecendo o uso de 5-FU com mitomicina com ganho em sobrevida livre de doença (68% contra 58%, p = 0,006) e sobrevida global (78% contra 71%, p = 0,026) em cinco anos. Quimioterapia com 5-FU e mitomicina também foi associada a uma tendência estatisticamente não significante para menos falhas locorregionais (LRFs, 20% versus 26%) e taxas de colostomia (taxa cumulativa 17% versus 12%). A toxicidade hematológica foi pior no grupo mitomicina, mas toxicidade não hematológica e toxicidade tardia relacionada à RT foram semelhantes nos dois grupos.

Apesar desse estudo negativo, tentou-se novamente substituir a mitomicina C por cisplatina em um grande estudo inglês. James et al[6] desenharam um estudo com o consórcio britânico de câncer colo retal UKCCCR no qual foi feita randomização fase III 2 x 2 para pacientes com neoplasia de canal anal com intuito curativo para receberem mitomicina C ou cisplatina seguidas ou não de quimioterapia de consolidação. Esse estudo também foi negativo, e o uso da mitomicina C foi mantido como padrão. No Brasil, a mitomicina C não está mais disponível por razões comerciais desde o início deste estudo (2016) e o padrão no país é o uso da cisplatina baseado nos resultados do estudo ACT II[6] aqui apresentado.

Porém, não foram somente avanços na quimioterapia que impulsionaram a pesquisa no tratamento da neoplasia de canal anal. Um importante impacto foi conseguido através do uso de tecnologias mais avançadas de radioterapia. Um grande e importante desenvolvimento foi o uso da tecnologia de modulação de feixe (IMRT) para tratamento desses pacientes. Em um estudo emblemático, Kachnic et al[7] conseguiram reportar uma diminuição importante das toxicidades do tratamento através da aplicação da tecnologia de IMRT. Esse estudo, o RTOG 0529, foi a base da formulação do protocolo de tratamento utilizado nos pacientes da nossa instituição e incluídos na nossa coorte. Na primeira publicação, os autores do RTOG 0529 conseguiram demonstrar através de um estudo pequeno fase II de braço único uma

queda importante das toxicidades de pele e hematológicas entre os pacientes tratados, diminuindo sensivelmente a chance de interrupções e podendo impactar inclusive no controle local da doença.

O estudo RTOG 0529 também foi de sumária importância no seu desenho para avaliação de qualidade de vida. Em uma segunda publicação[8], a qualidade de vida dos pacientes com câncer de canal anal foi pela primeira vez reportada e descrita através dos questionários EORTC QLQ-C30, também utilizado por nossa equipe nesta tese, e um subquestionário específico para câncer colorretal, o QLQ-C29.

O futuro do tratamento da neoplasia de canal anal encontra-se em diminuir a toxicidade. Desde o RTOG 8740, já se reportam taxas de controle de doença em 5 anos superiores a 92,3%. Entretanto, muitas toxicidades ainda acontecem. Com o uso de IMRT, as chances de pausa por toxicidades grau III de pele diminuíram sensivelmente. Em 2018, foi reportado o primeiro estudo com o uso de técnica de prótons[9] no tratamento da neoplasia de canal anal para mais uma vez diminuir os efeitos colaterais do tratamento.

2. A Radioterapia

O tratamento padrão radical com intuito curativo para a neoplasia de canal anal sempre envolve radioterapia. O tratamento é feito para privilegiar doses maiores em locais de doença macroscópica e doses intermediárias no tratamento eletivo de cadeias linfonodais.

Primeiramente proposto por Nigro, o esquema de radioterapia no tratamento de canal anal evoluiu com o passar do tempo. Naquela época o tratamento era realizado com técnica convencional, baseada em referências ósseas anatômicas visíveis em radiografias simples ortogonais. Com a evolução das técnicas de radioterapia para a técnica conformada 3D, com a utilização de imagens de tomografia computadorizada para se calcular as doses no volume do alvo e dos órgãos em risco (OAR), o tratamento do câncer de canal anal foi aperfeiçoado e doses mais altas puderam ser realizadas. Comparadas com as doses primeiramente propostas por Nigro, as doses da radioterapia conformada representam um aumento de 50% na dose nominal devido à técnica (Nigro propôs 3000 rads ou 30 Gy, enquanto a maioria das diretrizes atuais de radioterapia propõe doses entre 50 Gy e 60 Gy no tumor primário).

A partir da publicação do RTOG 0529, as doses em radioterapia foram repensadas. Esse importante trabalho definiu técnicas e doses a serem utilizadas com a técnica de IMRT. O mesmo grupo primeiramente propôs no estudo randomizado de fase III, RTOG 9811, a adoção tanto de técnicas conformadas quanto de IMRT para tratamento dessa neoplasia, mas sua conclusão final foi que IMRT deveria ser estabelecida como a técnica padrão-ouro para o tratamento dessa doença. Com esta afirmação em mente, o grupo escreveu o protocolo RTOG 0529 levando em consideração os princípios de que a IMRT era superior à técnica conformada e que com melhores coberturas dos alvos e proteção dos OARs, a dose máxima absoluta poderia ser diminuída, garantindo menos toxicidades e tempos de interrupção durante o tratamento.

3. O Paciente

Como já dito anteriormente, o câncer de canal anal é uma neoplasia rara. Estima-se uma incidência de menos que 30.000 casos novos anualmente no mundo todo[10]. A proporção de mulheres acometidas tende a ser maior do que a de homens, em uma relação de 60% para 40% dos casos, respectivamente. Dessa forma, na maioria dos estudos, o número de pacientes mulheres tende a ser maior. O câncer de canal anal pode apresentar diversas histologias, sendo a mais comum o carcinoma epidermoide. O maior fator de risco descrito para essa população é a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e a coinfecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A incidência, no mundo como um todo, está aumentando, principalmente às custas de uma população mais idosa de países desenvolvidos.

Apesar de ser uma população com fatores de risco para neoplasia de canal anal, homens que fazem sexo com outros homens (HSH) são uma população negligenciada na literatura. Sabe-se que um dos maiores fatores de risco para desenvolvimento dessa neoplasia é a infecção pelo vírus HPV. Cepas carcinogênicas do vírus estão envolvidas em até 90%[11] dos casos de câncer de canal anal e a população HSH está em especial risco para a infecção.

Um conceito importante de ser ressaltado para se entender as definições e necessidade de um trabalho como este é o colocado por Meyer e Frost no seu estudo de estresse de minorias[12]. Esses pesquisadores do binômio saúde-doença tentaram

descrever o impacto que populações de minorias, na sua amostra, americanas, se comportam diante de fatores de risco que na população geral poderiam não gerar consequências, mas nas populações de minorias podem acarretar agravos à saúde, principalmente em minorias sexuais. Utilizando-se esse conceito, podemos entender o mais importante sobre o trabalho aqui apresentado. Enquanto a sexualidade da população HSH não for tratada como algo em separado dentro da população com diagnóstico de neoplasia de canal anal, pouca luz aos fatores de risco e consequências podem ser dados aos problemas dessa população. Se não descritos ou investigados, seus anseios e agravos de saúde podem passar despercebidos aos médicos e equipes multidisciplinares que os atendem. No início da epidemia do HIV, como descrito no estudo de Meyer e Frost, o estresse dado pela população médica a essa população de risco para a infecção pelo vírus pode ter sido um dos fatores que contribuíram com os agravos à saúde dessa população, piorando os resultados de prevenção e controle da infecção.

Entretanto, o contexto geral está mudando. Em outras neoplasias, como o câncer de próstata, um olhar especial para a população HSH está sendo dado[13]. Na população com diagnóstico de tumores da próstata, assim como os pacientes com câncer de canal anal, a chance alta de cura deve ser um grande indicativo dos impactos do tratamento proposto nessa população, levando sempre em consideração o balanço entre risco/benefício e toxicidades/controle da doença.

Muito enfoque foi dado na prevenção da neoplasia de canal anal, com especial atenção aos HSH que participaram de diversos estudos a esse respeito. A tabela 1 resume os esforços feitos para se conseguir implantar políticas de rastreamento do câncer de canal anal em pacientes HSH. É importante ressaltar que, embora as pesquisas na área de prevenção frequentemente utilizem pacientes HSH e muitas vezes sejam voltadas para os mesmos, após o diagnóstico e desenvolvimento da doença este é o primeiro estudo descrito para essa população específica.

Levando-se em consideração os diferentes fatores que numa população de minoria sexual podem levar a agravos da saúde, é de extrema importância a descrição dos impactos que qualquer tratamento e, nesse caso, o tratamento radical para a neoplasia de canal anal, pode causar. Tanto o diagnóstico quanto o tratamento dessa

neoplasia apresentam aspectos importantes e às vezes negligenciados sobre as vidas de HSH, principalmente devido à enorme chance de cura desses pacientes.

Tabela 1 - Estudos envolvendo rastreamento de câncer de canal anal

ESTUDO	N	SÓ HSH	TÉCNICA	DESFECHO	CONCLUSÃO
Garbuglia et al 2015	220	Sim	Vacina	Incidência de infecção pelo HPV	2/3 dos sujeitos de pesquisa poderiam ter a infecção por HPV prevenida
Goddard et al 2019	414	Sim	Citologia anal, teste para HPV e anuscopia de alta resolução	Associação entre sintomas e lesões pré-invasivas	Sintomatologia não é útil para rastreio de lesões pré-invasivas
Hidalgo-Tenorio et al 2017[1]	162	Sim	Vacinação e citologia anal, teste para HPV e anuscopia de alta resolução	Segurança e imunogenicidade da vacina	Benefício da vacina
Iribaren-Díaz et al 2017	240	Sim	Citologia anal, teste para HPV e anuscopia de alta resolução	Incidência do HPV e de lesões de alto grau; viabilidade da anuscopia	Alta prevalência de ambos. Anuscopia factível.

Lampinem et al 2006[1]	222	Sim	Citologia anal e teste para HPV	Comparação da qualidade da citologia entre auto-coleta e coleta por médico	Amostras comparáveis.
Lazcano-Ponce et al 2018	R	Não	Vacinação e citologia anal, teste para HPV	Eficácia da vacina na infecção pelo HPV e neoplasias associadas	Vacina impacta na prevalência da infecção por HPV
Machalek et al 2013	R	Sim	DARE, citologia anal e anuscopia de alta resolução	Incidência de HPV e lesões associadas	Nada reportado
Nyitray et al 2018	200	Sim	Autoexame e do parceiro	Comparação do autoexame e exame por parceiro com exame por profissional médico	Auto-coleta e por parceiro, de boa qualidade
Ong et al 2018	327	Sim	DARE	Incidência de lesão pré-invasiva e câncer de canal anal	DARE é possível

Pernot et al 2018	212	Sim	Citologia anal, teste para HPV-16 e anuscopia	Comparação entre a estratégia completa e suas partes	Combinação de estratégias é superior
Poyten et al 2018	617	Sim	Citologia anal e teste para HPV	Incidência de HPV e lesões associadas	HPV prediz lesões de alto grau
Read et al 2013	102	Sim	DARE	Viabilidade e custos	DARE é factível
Schofield et al 2016	284	Sim	Citologia anal e teste para HPV	Prevalência	Anuscopia deve ser o método de rastreamento de escolha no caso de citologia negativa
Willey et al 2019[1]	326	Sim	Citologia anal	Comparação de diferentes materiais para citologia anal	*Nylon-flocked swab* é o melhor tipo
Yared et al 2019	78	Sim	Citologia anal e teste para HPV	Comparação da qualidade da citologia entre auto-coleta e coleta por médico	Amostras comparáveis

1 Estudos randomizados

Legenda: DARE = Inspeção direta por anuscopia rígida (*Direct anorrectal examination*); HPV= papilomavírus humano;

R = recrutando

4. As comorbidades

A comorbidade entre a neoplasia de canal anal e a infecção pelo vírus HIV é notória e conhecida. Sabe-se que com a infecção de HIV também se aumentam as chances de infecção pelo HPV, relacionado à maioria dos casos desse câncer. Sabe-se também que a incidência do câncer de canal anal nessa população está aumentando, principalmente entre homens[14]. Coortes específicas retrospectivas que avaliaram o impacto da infecção pelo vírus HIV no tratamento do câncer de canal anal já foram reportadas. Entre elas, a coorte de Oehler-Jänne et al[15], onde pacientes HIV positivos (em tratamento antirretroviral) apresentaram piores desfechos clínicos, em especial controle local, e maiores toxicidades em relação aos HIV negativos. Dessa forma, é importante saber o impacto causado pelo HIV e seu tratamento na quimiorradioterapia definitiva do câncer de canal anal.

Além do vírus em si tornar o tratamento mais difícil, com aumento das toxicidades e diminuição do controle da doença, muitos componentes da terapia antirretroviral de alta eficácia (TARV) são radiossensibilizantes. Nenhum deles foi especificamente testado no contexto do tratamento do câncer de canal anal, mas algumas informações de estudos clínicos e pré-clínicos podem ser feitas. Inibidores de protease[16] como o nilfinavir estão sendo utilizados como droga radiossensibilizantes para tratamento do câncer de pâncreas. Para a mesma doença, a droga que durante anos foi um dos pilares da TARV no Brasil, o efavirenz[17], mostrou-se também radiossensibilizante. Seu substituto no esquema, a nevirapina[18], também já mostrou grande eficácia de radiossensibilização em estudos *in vitro*.

Cleator et al[19] realizaram um estudo retrospectivo que resumiu dados que buscamos avaliar de maneira prospectiva neste estudo. Os autores buscaram avaliar o impacto do tratamento da neoplasia de canal anal em pacientes HIV positivos. Sua amostra era composta de pacientes HSH, todos pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Entre as análises retrospectivas feitas, os autores analisaram os pacientes descritos como “homossexuais” em um total de 12 pacientes. Esse trabalho foi o primeiro a analisar esta subpopulação acometida pelo câncer de canal anal.

OBJETIVOS

Primário

- Avaliar a qualidade de vida e a qualidade de vida sexual de pacientes tratados radicalmente por neoplasia do canal anal através de questionários de qualidade de vida validados

Secundário

- Avaliar sobrevida global, livre de progressão, livre de metástases e livre de colostomia da população do estudo
- Avaliar a resposta ao questionário HAT-QoL para os pacientes soropositivos para HIV/AIDS recrutados no projeto
- Descrever epidemiologicamente os hábitos sexuais da população alvo

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo de coorte prospectivo realizado no Serviço de Radioterapia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, de acordo com as normas estabelecidas pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012) e registrado com o número 579/15. O estudo também foi registrado para apreciação internacional no site *Clinical Trials* (clinicaltrials.gov) sob o número NCT02949596. Para inclusão no estudo, assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi requerida (anexo 1).

1. Critérios de inclusão

Foram passíveis de inclusão no estudo pacientes que preenchiam os seguintes critérios:

- Maiores de 18 anos
- Biópsia comprovadora de neoplasia de canal anal. Se a biópsia comprovasse adenocarcinoma, era necessário a pesquisa de CK7 e CK20 para se excluir lesão de reto com invasão de canal anal
- Homens que fazem sexo com outros homens conforme auto-afirmado na primeira consulta na clínica de radioterapia
- Indicação de tratamento com quimiorradioterapia definitiva com tecnologia de IMRT e quimioterapia

2. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo:

- Pacientes que não receberam quimioterapia
- Pacientes tratados com técnica mais simples de radioterapia (tridimensional conformada - 3D ou bidimensional)
- Pacientes que não se identificaram como HSH
- Pacientes com performance baixo, maior que 1 na escala ECOG
- Pacientes com doenças autoimunes

3. Avaliação inicial

Todos os pacientes elegíveis foram abordados na primeira consulta no serviço de radioterapia antes do início do tratamento. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão do estudo, eram convidados a participar e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1) após sua leitura.

Dados demográficos, inventário sexual e sintomatologia basal foram colhidos através de uma ficha inicial de avaliação (Apêndice 2).

O estadiamento foi feito através de tomografia de tórax e abdômen superior e ressonância de pelve, seguindo protocolos institucionais do ICESP. Para análise dos resultados, todos os pacientes foram classificados de acordo com a 8ª edição do manual do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) de 2018[26] (Apêndice 3).

4. Cálculo do tamanho da amostra

Até a data da concepção do estudo, 36 pacientes masculinos com diagnóstico de neoplasia de canal anal foram tratados entre 2010 e 2015 na instituição. Com base nessa casuística, estimou-se cerca de 36 pacientes a serem avaliados para o presente estudo. Na ocasião do desenho do estudo, não havia literatura sobre a frequência do hábito HSH entre os pacientes masculinos acometidos pelo câncer de canal anal.

5. Quimioterapia

O esquema padrão de quimioterapia concomitante à radioterapia na instituição consiste na combinação de 5-FU e mitomicina C. Entretanto, já com o estudo em andamento, mitomicina C passou a não ser mais disponível comercialmente no Brasil e o segundo braço do estudo ACT II foi permitido com tratamento com 5-FU e cisplatina. A quimioterapia consistiu em infusão de 5-FU 1000 mg/m² nos dias 1 a 4 e 29 a 32, além de mitomicina 15 mg/m² no dia 1 (conforme tolerado). No caso dos pacientes tratados com cisplatina, a dose foi de 75 mg/m² em D1 e D29, conforme tolerância.

6. Radioterapia

Brevemente, todo um processo é necessário antes do início propriamente dito da RT. Esse processo inclui a simulação do tratamento com a realização de uma

tomografia computadorizada na posição do tratamento, delineamento das estruturas de interesse corte a corte na tomografia em sistema de planejamento computadorizado, cálculo do tratamento, avaliação da cobertura dos alvos e doses em órgãos em risco, aprovação do plano, controle de qualidade do plano aprovado e finalmente a liberação para início do tratamento. São definidos volumes de interesse para delineamento e cálculo: volume do tumor macroscópico (*Gross Tumor Volume* – GTV), volume alvo clínico (*Clinical Target Volume* – CTV), que inclui áreas de provável doença subclínica, volume alvo de planejamento (*Planning Target Volume* – PTV), que consiste em margens de segurança utilizadas para compensar variações diárias de posicionamento, movimentação involuntária inerente aos órgãos, e os respectivos volumes dos órgãos em risco (*Organs at Risk volume* - OAR).

Este estudo foi realizado com o padrão do RTOG 0529 para a elaboração dos contornos e do plano de tratamento. A radioterapia foi realizada de acordo com o protocolo a seguir.

Na primeira consulta na radioterapia, após consentimento e assinatura do TCLE, o paciente era orientado sobre os riscos e benefícios da radioterapia para o seu caso, incluindo intuito do tratamento, doses a serem utilizadas, fluxo dentro do Serviço de Radioterapia, concomitância com quimioterapia e internação, dias totais do tratamento e perspectiva de prazos de início e conclusão do tratamento. Era também agendada a tomografia de simulação.

No dia da simulação, o paciente era reorientado e dúvidas sanadas. A simulação em si consistiu em imagem contrastada da pelve em tomógrafo dedicado no Serviço de Radioterapia do ICESP. Todos os pacientes foram simulados em decúbito dorsal com utilização de acessório de posicionamento e imobilização de pelve (Pro-Step®, Elekta Instrument AB Stockholm). O decúbito dorsal é padrão na instituição desde antes da elaboração deste protocolo de pesquisa pela melhor avaliação dos linfonodos inguinais e diminuição de toxicidades nessas áreas. O protocolo institucional, portanto, não foi alterado.

Os contornos foram elaborados pelo médico pesquisador. Em algumas situações, médicos residentes realizaram os contornos que foram em sua totalidade checados pelo médico pesquisador. Todos os contornos foram realizados com base no protocolo do estudo RTOG 0529. Foram definidos como OARs a serem contornados

bexiga, cabeças de fêmures, cristas ilíacas, pênis e genitália externa e os intestinos, contornados alça por alça e separando intestino delgado de intestino grosso até 2 cm acima da borda superior do PTV de menor dose. A partir de agosto de 2017, alças intestinais foram consideradas como uma estrutura única, “bolsa intestinal”, para efeito de planejamento e identificação mais abrangente de áreas de maior dose. Para tumores T1-2 N0, o tumor primário era delimitado com uma margem de segurança de 1,5 cm a 2 cm, configurando o CTV de maior dose de 50,4 Gy. Para tumores T3-4 ou N+, a dose de 54 Gy era prescrita nesse volume. Linfonodos clinicamente acometidos na tomografia ou ressonância eram contornados e tratados com dose de 50,4 Gy se fossem menores que 3 cm e de 54-60 Gy se maiores que 3 cm. Dose de 45 Gy era realizada em drenagens eletivas compreendendo os linfonodos préssacrais, ilíacos internos, ilíacos externos, inguinais bilateralmente e mesorretais. Para manter a qualidade e homogeneidade do tratamento, o PTV de maior dose (PTV54Gy) deveria estar coberto com pelo menos 90% da dose de prescrição. As doses de tolerância estabelecidas nos OARs podem ser verificadas no Apêndice 4. As figuras 1, 2 e 3 exemplificam as distribuições de dose do plano de um dos pacientes do estudo em cortes axial (Figura 1), sagital (Figura 2) e coronal (Figura 3).

Figura 1. Corte axial mostrando a distribuição de dose do caso 14

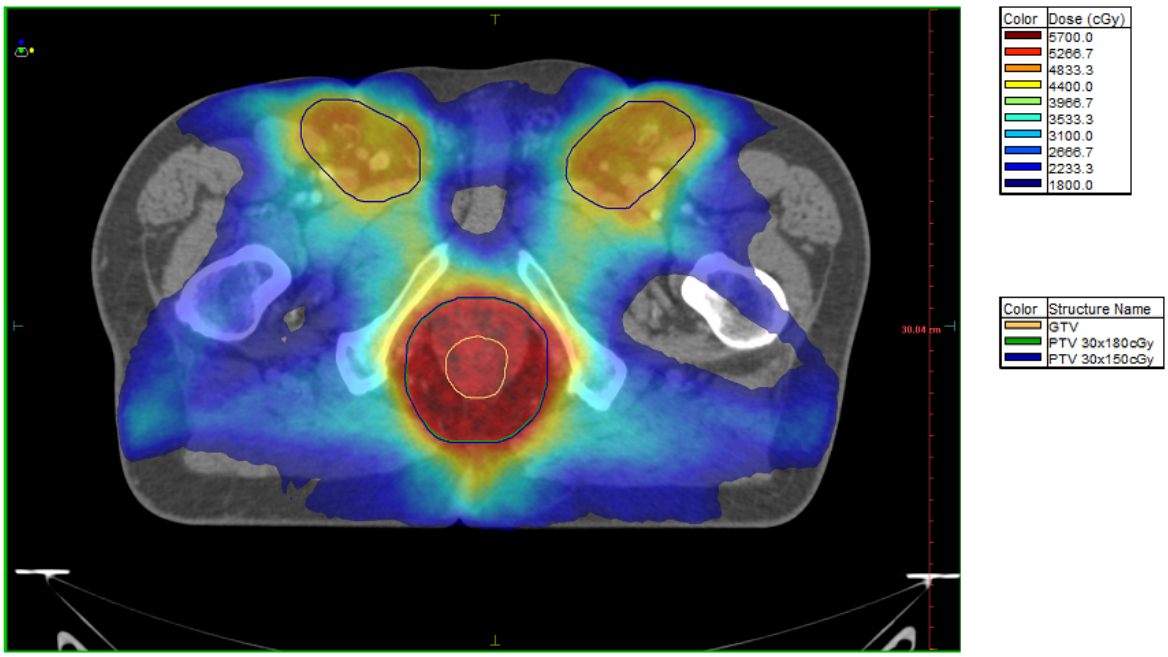


Figura 2. Corte sagital mostrando a distribuição de dose do caso 14

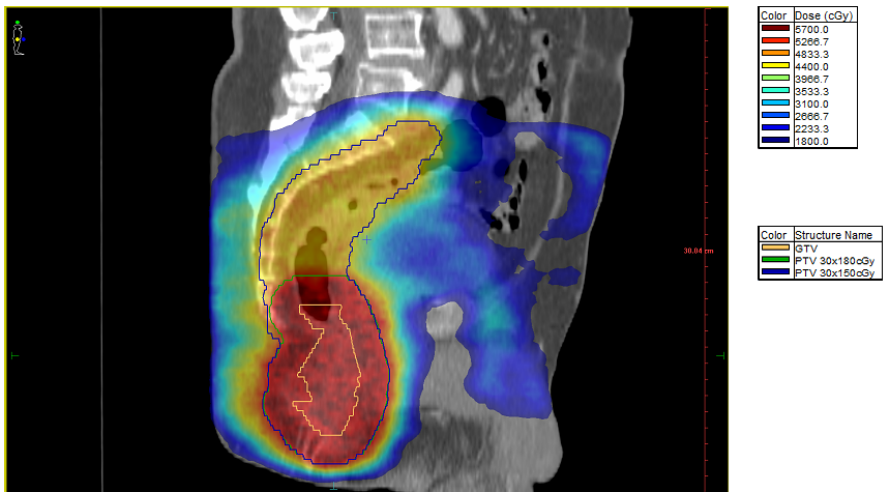
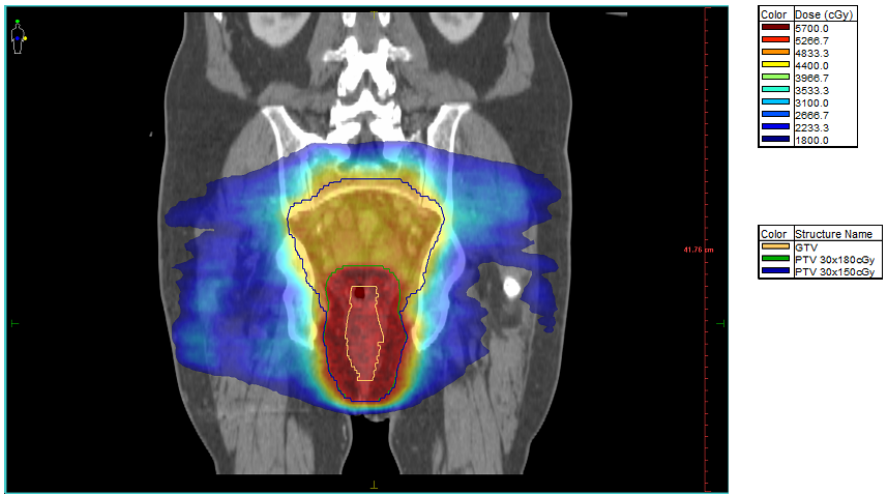


Figura 3. Corte coronal mostrando a distribuição de dose do caso 14



A aprovação do plano foi realizada pelo médico pesquisador e, a partir de 2018, os casos receberam dupla checagem por outro médico do grupo de tumores gastrointestinais do Serviço de Radioterapia do ICESP.

Semanalmente, os pacientes eram avaliados clinicamente. Normalmente, essas consultas de revisão eram realizadas por médico residente do Serviço sob supervisão

de um médico assistente. Os pacientes eram também avaliados semanalmente por enfermeiro treinado do setor.

7. Seguimento

Todos os pacientes foram estadiados com tomografia de abdômen e tórax e ressonância magnética (RM) antes de serem encaminhados para avaliação de radioterapia. Esses mesmos exames foram repetidos 3 e 12 meses após o término da radioterapia ou sob quaisquer suspeitas de recidiva, persistência ou metastatização de doença pela equipe médica. Todas essas suspeitas foram biopsiadas.

Recidiva local foi definida com base em dois parâmetros: lesão suspeita com biópsia confirmatória de progressão de doença OU imagem de progressão local na RM por critérios de RECIST 1.1 (crescimento da lesão em qualquer eixo superior a 20% do tamanho total). Nesta segunda proposição, pacientes que mantinham lesão com sinal intermediário em T2 sem alterações do padrão de perfusão eram mantidos em seguimento por até 1 ano após o final do tratamento com quimiorradioterapia.

Todos os desfechos de sobrevida foram considerados a partir da biópsia comprobatória de neoplasia de canal anal para fins estatísticos.

8. Toxicidades

As toxicidades reportadas como agudas foram avaliadas durante as consultas de revisão ou na ocasião de alta da RT. As toxicidades reportadas como crônicas foram reportadas nas consultas de seguimento a partir de 3 meses do término do tratamento. Critérios para avaliação de toxicidades foram determinados pelo *Common Terminology Criteria for Adverse Effects* versão 4.0.

9. Questionários

Para cumprir os objetivos do estudo, questionários foram aplicados aos pacientes nas seguintes situações: após a assinatura do TCLE, ao final da RT e 3, 6 e 12 meses após o término do tratamento oncológico. Foram utilizados os questionários

EORTC QLQ-C30[20] e o Índice Internacional de Função Erétil (IIEF)[21]. Os questionários completos se encontram nos Apêndices 5 e 6.

O EORTC QLQ-C30 é um dos instrumentos mais difundidos para avaliação básica de qualidade de vida em estudos oncológicos no mundo. O questionário possui manual próprio de avaliação, no qual constam regras para aplicação, avaliação de notas e avaliação de respostas em branco, todas as regras foram seguidas na elaboração deste estudo. Permissão para o uso do questionário foi solicitada por via eletrônica após a aprovação do estudo no comitê de ética e foi autorizada pela instituição responsável. Esse questionário é composto de diversos domínios, sendo que os utilizados para avaliação neste estudo foram o escore bruto (GHS – *raw score*), o escore global e os domínios de função emocional e social. Quanto maior o escore atingido no questionário, pior a qualidade de vida, ou seja, maior o impacto negativo da doença. A versão em português do Brasil 3.0 liberada pelo EORTC foi a utilizada neste estudo (Apêndice 5).

Para se aferir a função sexual basal dos pacientes foi utilizado o Índice Internacional de Função Erétil (IIEF), o único questionário validado para o português. Trata-se do questionário de avaliação de função erétil e sexual mais amplamente utilizado no mundo, validado na década de 1990, inclusive em língua portuguesa[22.] Ao contrário do QLC-30, quanto maior o escore atingido no questionário, melhor a função sexual, ou seja, menor o impacto negativo da doença (Apêndice 6).

Além dos questionários mencionados, para a amostra de pacientes PVHIV, um questionário de qualidade de vida específico para pessoas infectadas com o vírus foi utilizado[23]. O HAT-QoL é um instrumento multidimensional de avaliação global da qualidade de vida em pacientes que são PVHIV, compreendendo domínios gerais como social e função sexual, além de questões específicas sobre impacto da terapia TARV e de preconceitos no acesso ao sistema de saúde entre essa população específica. Também validado para o português[24] (Apêndice 7), foi liberado para uso pelos autores originais através de contato eletrônico.

10. Análise estatística

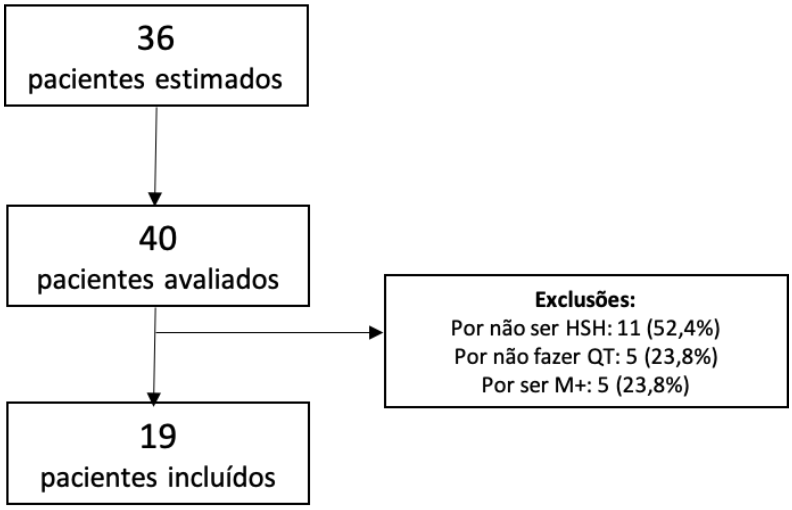
Tabelas de frequências simples e percentuais, com cálculo de medidas descritivas como média, desvio-padrão e mediana foram utilizadas para as análises descritivas. As sobrevidas foram avaliadas pelo método de Kaplan-Meier. Foram feitas análises exploratórias, de maneira uni e multivariada, com o intuito de avaliar a influência de variáveis demográficas, clínicas e dosimétricas sobre os desfechos, respectivamente, pelo método de Log-rank e pelo modelo de Cox.

Ao se analisar a qualidade de vida, foram respeitados os métodos publicados para cada questionário na sua formulação, aplicando-se as devidas notas a cada item conforme manual próprio de cada questionário. Dados faltantes foram corrigidos conforme cada protocolo de cada questionário, conforme seus manuais. Devido ao tamanho da amostra, os resultados de qualidade de vida foram primeiramente avaliados com métodos gráficos. Utilizou-se para avaliação da variação das respostas ao questionário ao longo do tempo de uma avaliação não-paramétrica por ANOVA proposta por Brunner e Puri (2011)[25] como forma de mitigar o efeito da amostra pequena e da incerteza da normalidade da curva dos resultados. A correlação entre os questionários foi realizada através da correlação de postos de Spearman.

RESULTADOS

Entre outubro de 2015 e julho de 2019, todos os pacientes masculinos que poderiam preencher os critérios de inclusão para o estudo foram abordados na instituição. Foram avaliados 40 pacientes para a inclusão neste protocolo de pesquisa. Dentre esses, 19 pacientes apresentavam todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão. As causas mais frequentes de exclusão dos pacientes foram negar serem HSH na primeira consulta (11/52,4% das exclusões) e não terem planos de receber quimioterapia devido ao estádio muito precoce ou níveis séricos de células CD4+ alterados (5/23,8%). Pacientes que negaram ser HSH na primeira consulta, mas revelavam a orientação sexual durante o tratamento não foram colocados no estudo. O fluxograma da figura 4 demonstra os resultados do recrutamento e as exclusões.

Figura 4. Fluxograma de recrutamento



Os pacientes tinham em média 59,3 anos (35 a 78 anos). A maioria foi diagnosticada com doença avançada (14/73,7%), com diâmetro médio da lesão principal de 5,4 cm (1,3 a 10,5 cm). Linfonodos clinicamente positivos estavam presentes em 12 (63,2%) pacientes e 6 (31,6%) pacientes apresentavam linfonodos com critérios para N1c pelo manual da AJCC 8ª edição[26]. Pacientes eram PVHIV em 15 ocasiões ou 79,0% dos participantes do estudo. Análise discricionária dos pacientes arrolados no estudo pode ser vista na tabela 2.

Tabela 2 - Dados demográficos

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	N = 19
Estádio T	
1	2 (10,5%)
2	3 (15,8%)
3	8 (42,1%)
4	6 (31,6%)
Estádio N	
0	7 (36,8%)
1	5 (26,3%)
2	1 (5,3%)
3	6 (31,6%)
HIV	
Positivo	15 (79,0%)
Negativo	4 (21,0%)
Pausa durante a RT	
Sim, até 5 dias	10 (52,6%)
Sim, maiores que 5 dias	2 (10,5%)
Não	7 (36,8%)
Colostomia após início da RT	
Sim	5 (26,3%)
Não	14 (73,7%)
Recidiva local	
Sim	5 (26,3%)
Não	14 (73,7%)
Progressão sistêmica	
Sim	2 (10,5%)
Não	17 (89,5%)
Óbito	
Sim	3 (15.8%)
Não	16 (84.2%)

Tabela 3 - Resultados de sobrevida

DESFECHO	Média
Sobrevida global média	20,8 meses
Sobrevida média livre de recidiva local	17,2 meses
Sobrevida média livre de progressão sistêmica	19,8 meses
Sobrevida média livre de colostomia	17,4 meses

Com relação aos hábitos sexuais básicos, a maioria dos pacientes era composta de homens cisgênero homossexuais (89,4%), solteiros (57,9%) e monogâmicos (73,7%). A maioria dos pacientes não estava tendo relações sexuais há mais de um mês na data da primeira consulta na radioterapia (63,2%) e a maioria não reportou dor durante o coito nos seis meses prévios ao diagnóstico (68,4%). Maiores detalhes sobre o inventário sexual podem ser analisados na tabela 4.

Tabela 4. Inventário sexual

INVENTÁRIO SEXUAL	N = 19
Sexualidade	
Homossexual cisgênero	17 (89,5%)
Bissexual cisgênero	2 (10,5%)
Estado civil	
Solteiro	11 (57,9%)
Casado	3 (15,8%)
União estável não formalizada	4 (21,0%)
Múltiplos parceiros estáveis	1 (5,3%)
Hábito sexual	
Monogâmico	14 (73,7%)
Preferencialmente único	1 (5,3%)
Até 5 parceiros	3 (15,8%)
Mais que 5 parceiros	1 (5,3%)
Preferência sexual	
Nunca receptivo	4 (21,0%)
Receptivo ocasional	5 (26,3%)
A depender do parceiro	4 (21,0%)
Preferencialmente receptivo	4 (21,0%)
Sempre receptivo	2 (10,5%)
Preferência do parceiro principal	
Sem parceiro	4 (21,0%)
Nunca receptivo	3 (15,8%)
Receptivo ocasional	0 (0%)
A depender do parceiro	2 (10,5%)
Preferencialmente receptivo	7 (36,8%)
Sempre receptivo	3 (15,8%)

O tempo mediano de seguimento neste estudo foi de 19,8 meses. Todos os pacientes foram seguidos ativamente com questionários por até um ano. Após um ano, os pacientes foram seguidos em ambulatório sem a aplicação de questionários específicos. As sobrevidas desses pacientes são apresentadas nos gráficos 1 a 4. Os valores médios de sobrevida global, sobrevida livre de recidiva local, sobrevida livre de progressão sistêmica e sobrevida livre de colostomia foram, respectivamente, 20,8, 17,2, 19,8 e 17,4 meses. Sobrevida mediana não foi atingida em nenhum dos desfechos analisados.

Gráfico 1 – Sobrevida global (média = 20,8 meses)

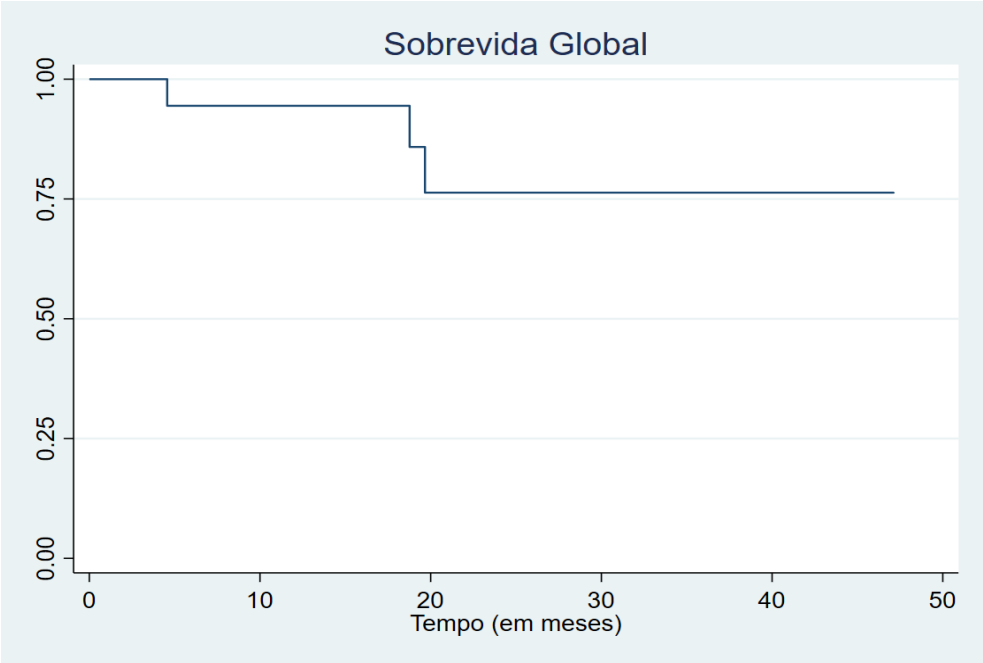


Gráfico 2 – Sobrevida livre de recidiva local (controle local) (média = 17,2 meses)

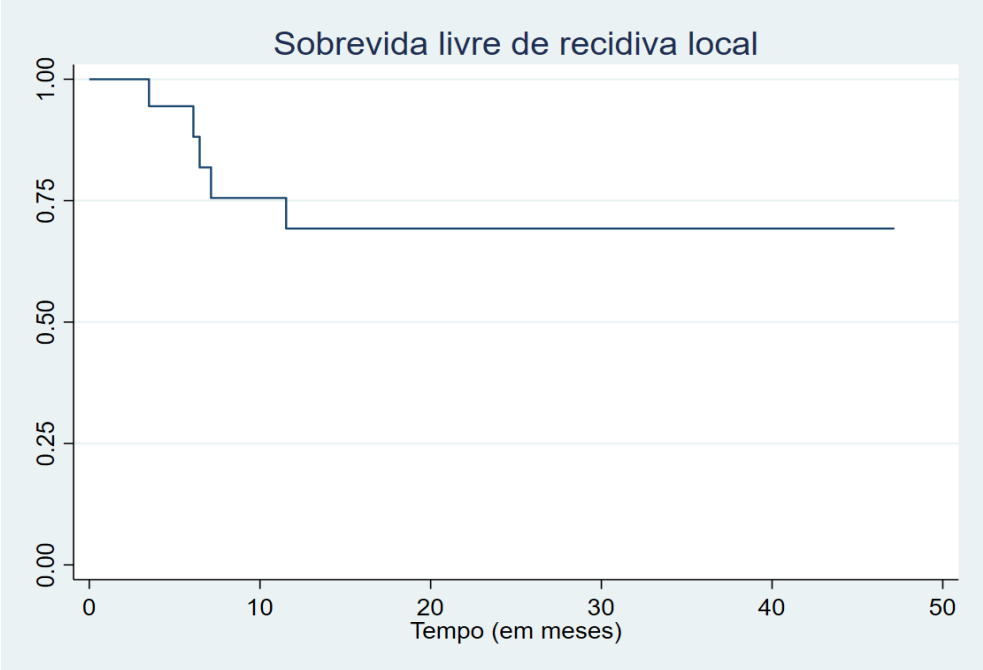


Gráfico 3 – Sobrevida livre de progressão sistêmica (metástases) (média = 19,8 meses)

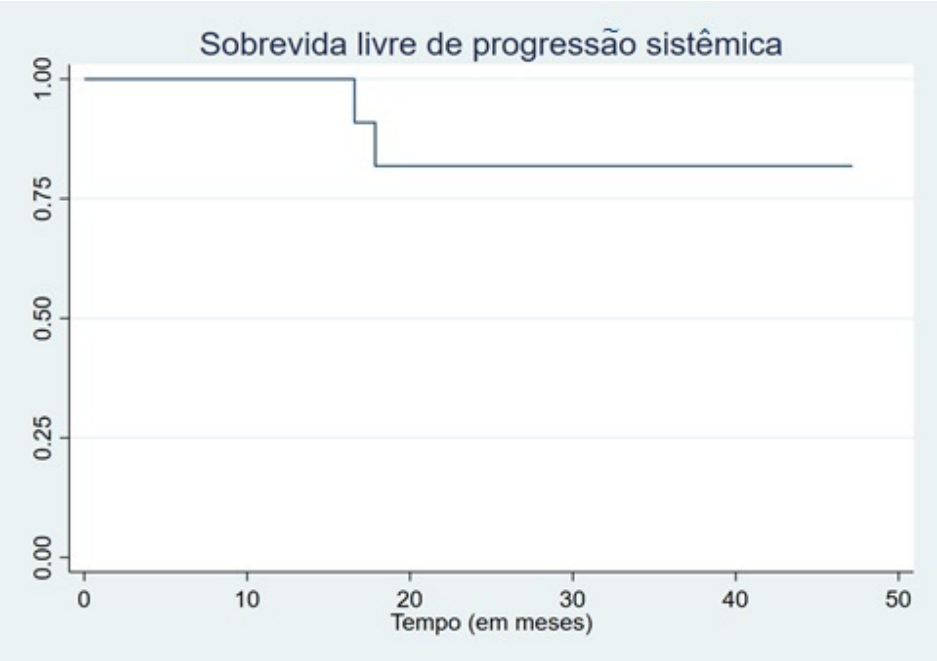
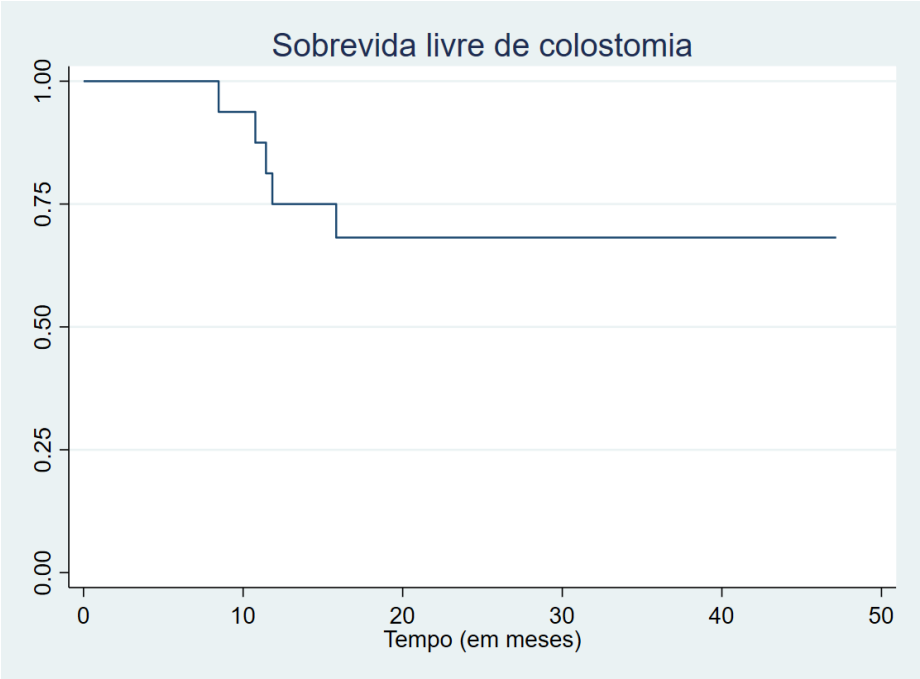


Gráfico 4 – Sobrevida livre de colostomia (média = 17,4 meses)



A tabela 5 resume os resultados de toxicidades encontradas no estudo. Nenhuma toxicidade crônica graus 2 ou superior foi reportada nas consultas de 12 meses, atestando resolução total das toxicidades do tratamento nessa amostra. Conforme apresentado na tabela 2, 12 (63,2%) pacientes tiveram que interromper o tratamento por toxicidades por um tempo mediano de um dia, sendo que dois deles por mais de cinco dias.

Tabela 5. Toxicidades

TOXICIDADES	N = 19
Agudas	
Grau 2	19 (100%)
Grau 3	9 (47,4%)
Hematológicas	9 (47,4%)
Pele	8 (42,1%)
Fadiga	1 (5,3%)
Gastrointestinais	1 (5,3%)
Infecciosas	2 (10,5%)
Crônicas	
Grau 2	7 (36,8%)
Grau 3	3 (15,8%)
Pele	2 (10,5%)
Fadiga	1 (5,3%)
Infecciosas (abscesso)	1 (5,3%)

Ao se reportar toxicidades e controle local da doença, é imperativo o relato dosimétrico da radioterapia dos pacientes tratados no estudo. A média das doses máximas pontuais no PTV de maior dose foi de 57,74 Gy (mínimo de 56,86 Gy e máxima 62,29 Gy). Cobertura de pelo menos 90% do PTV de maior dose (PTV54Gy) com pelo menos 90% da dose de prescrição, foi atingida em 18 de 19 pacientes. A tabela 6 resume as prescrições de dose nos pacientes do estudo.

Tabela 6. Cobertura dos alvos com as respectivas doses de prescrição

PTV	VALORES DE COBERTURA MÉDIA (MÍNIMO E MÁXIMO)	CASOS QUE CUMPRIRAM O LIMIAR[1]
PTV 54 Gy		
V54	94,3% (82,9% - 99,98%)	94,7%
V48,6	99,97% (99,7% - 100%)	100%
V43,2	100% (99,96% - 100%)	100%
D2	57,7 Gy (56,9 Gy – 62,3 Gy)	100%
PTV 50 Gy		
V50,4	99,8% (90% - 100%)	100%
V45,36	100% (100%)	100%
V40,32	100% (100%)	100%
PTV 45 Gy		
V45	97,93% (90,26% - 99,71%)	100%
V40,5	99,99% (99,38% - 100%)	100%
V36	100% (100%)	100%

1 Pelo menos 90% do PTV recebendo 90% da dose de prescrição.

Legenda: PTV = Volume alvo planejado; Vx = volume que recebe X Gy; D2 = Dose em 2% do volume (correspondendo à dose máxima "pontual").

As doses nos OARs podem ser vistas na tabela 7. Durante o estudo, o protocolo de tratamento do câncer de canal anal no ICESP foi alterado e começou a se considerar os intestinos como uma estrutura única chamada de "bolsa intestinal", com limiar único de dose máxima. No entanto, a dose para todos os pacientes deste estudo foi reportada conforme descrito, separando-se as alças de intestino delgado e grosso. Para os órgãos que apresentam duplicidade (ex. fêmur), reportamos aqui o maior valor máximo encontrado em qualquer dos dois lados.

Tabela 7. Doses nos órgãos em risco

OAR	OBJETIVOS	VALORES ATINGIDOS MÉDIA (MÍNIMO E MÁXIMO)	CASOS QUE CUMPRIRAM OS OBJETIVOS
Intestino delgado			
V30	≤ 200 cc	69,58 cc (1,08 – 220,69)	89,5%
V35	≤ 150 cc	45,03 cc (0,45 – 221,1)	94,7%
V45	≤ 20 cc	13,61 cc (0 – 84,63)	63,2%
Dmáx	≤ 50 Gy	49,9 Gy (41,7 – 56,5)	63,2%
Intestino grosso			
V30	≤ 200 cc	74,56 cc (16,84– 180,23)	100%
V35	≤ 150 cc	61,74 cc (11,7 – 157,5)	94,7%
V45	≤ 20 cc	26,40 cc (1,11 – 83,62)	63,2%
Fêmur			
V30	≤ 50%	22,7% (4,3– 74,95)	89,5%
V40	≤ 35%	1,0% (0 – 12,12)	100%
V44	≤ 5%	0,01 (0 – 4,56)	100%
Cristas ilíacas			
V30	≤ 50%	39,6% (22,4– 47,5)	100%
V40	≤ 35%	14,1% (8,7 – 20,9)	100%
V44	≤ 5%	0 (0)	100%
Genitália			
V20	≤ 50%	45,11% (2,77– 92,39)	73,7%
V30	≤ 35%	15,74% (0,23 – 57,84)	94,7%
V40	≤ 5%	6,41% (0 – 38,65)	52,6%
Bexiga			
V35	≤ 50%	42,58% (25,22– 99,2)	78,9%
V40	≤ 35%	30,61% (11,77 – 84,65)	73,7%
V50	≤ 5%	0,64% (0 – 61,19)	84,2%

Legenda: Vx = Volume que recebe X Gy; Dmáx = dose máxima

Durante o seguimento, os pacientes foram interrogados sobre seu hábito sexual e sobre a frequência das relações sexuais que tiveram antes, durante e após o tratamento radical da neoplasia de canal anal. Todos os pacientes apresentaram algum relato de abstinência durante o seguimento, mais frequentemente durante o próprio tratamento oncológico. O gráfico 5 mostra a porcentagem de pacientes em abstinência sexual há 30 dias em diferentes momentos do seguimento. Também reportamos a frequência com a qual esses pacientes relataram relações de coito anal receptivo durante e após o tratamento no gráfico 6. Observa-se que, conforme os sintomas da doença primária e das toxicidades do tratamento desaparecem, aumenta-se a frequência do coito anal. Os pacientes também foram inquiridos quanto à dor reportada durante o coito, não necessariamente durante a penetração. A pergunta formulada para os pacientes era "a dor interfere nas relações sexuais?". A frequência de dor à relação é apresentada no gráfico 7.

Gráfico 5 – Abstinência sexual há 30 dias.

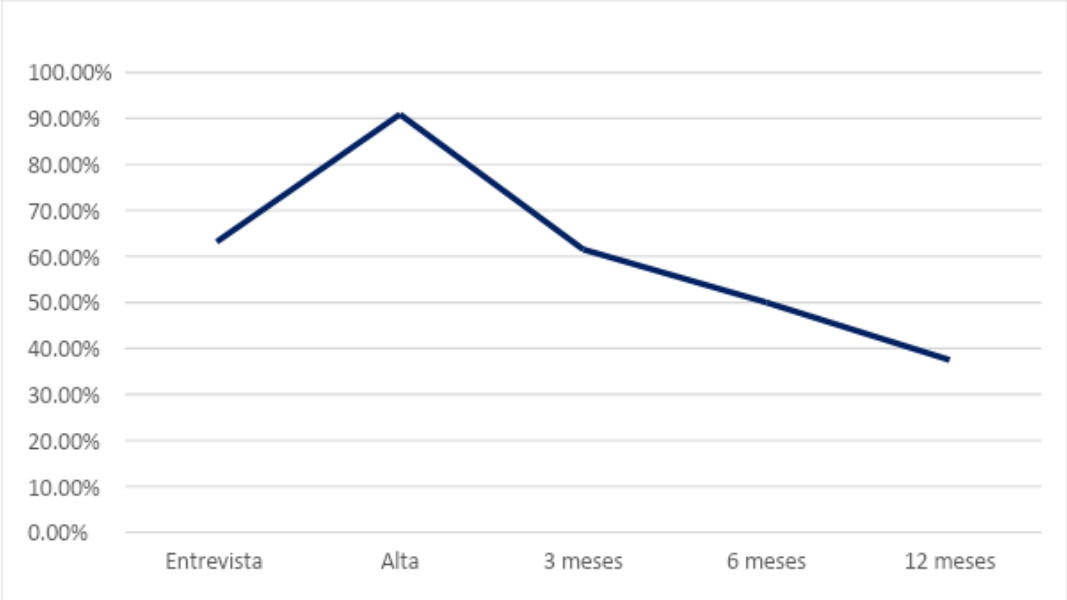


Gráfico 6 – Coito anal receptivo nos últimos 30 dias

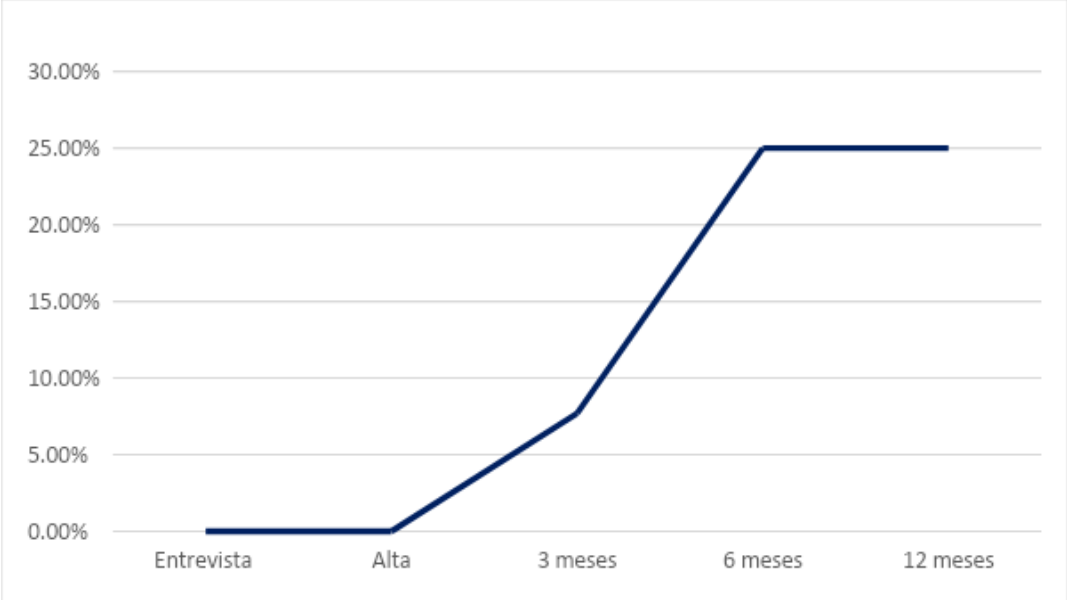
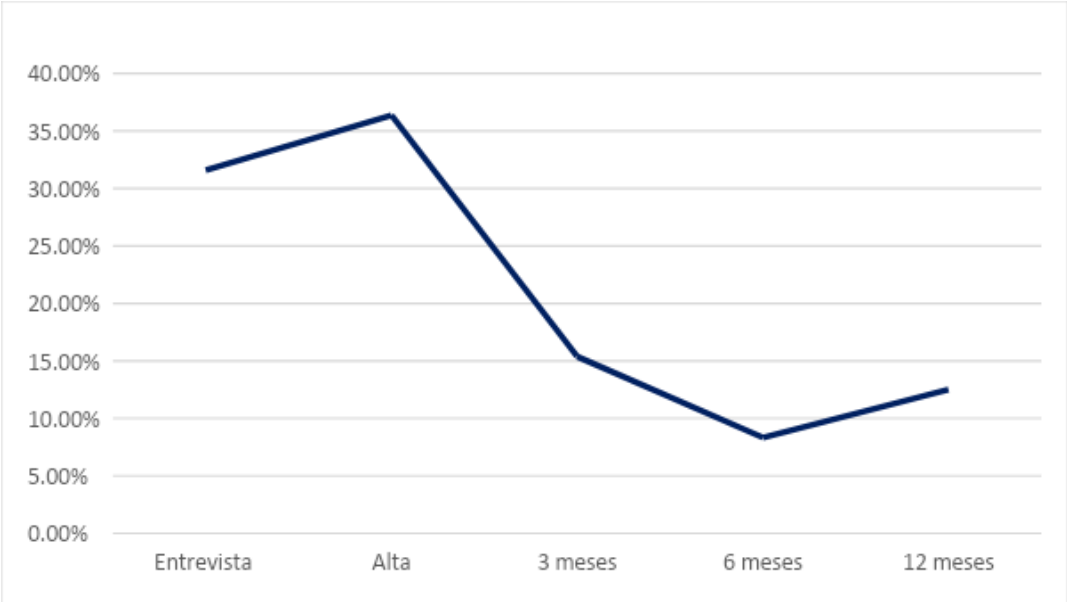


Gráfico 7 – Dor à relação sexual nos últimos 30 dias



Os pacientes foram avaliados com os questionários durante o estudo, sendo os questionários ministrados na primeira consulta, na alta do tratamento, 3 e 6 meses e um ano de seguimento após o final do tratamento. Todos os resultados foram reportados de acordo com o manual de utilização de cada questionário conforme discutido na seção de métodos. Os gráficos em caixa (*box plots*) a seguir reportam as medianas, intervalos interquartílicos e dispersão dos resultados dos questionários aplicados aos pacientes dos estudos. Os gráficos 8 a 11 e a tabela 8 apresentam os resultados dos questionários QLQ-C30 (tanto o valor global, quanto os domínios emocional e social) e o IIEF, respectivamente.

Gráfico 8 – Variação dos resultados do questionário EORTC QLQ-C30 (resultados globais)

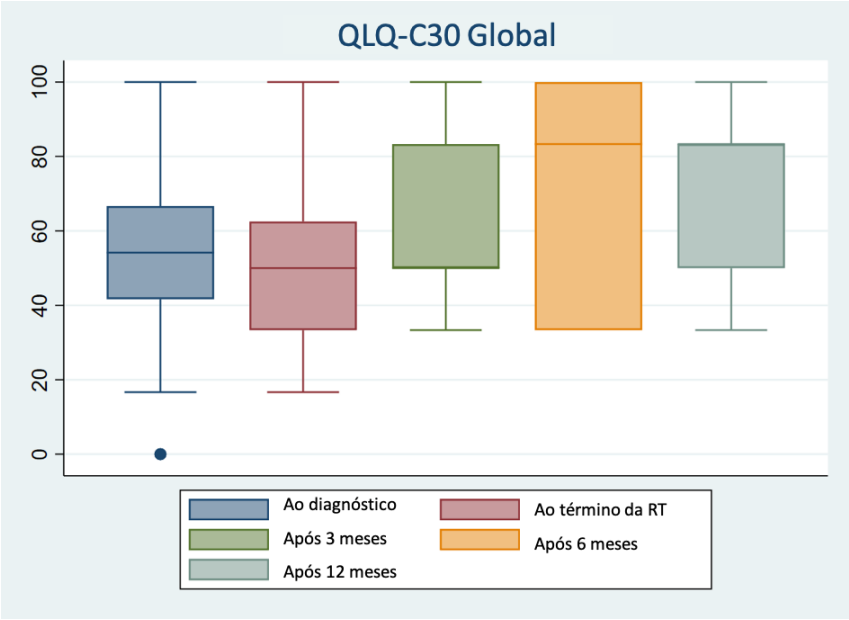


Gráfico 9 - Variação dos resultados do questionário EORTC QLQ-C30 (domínio emocional)

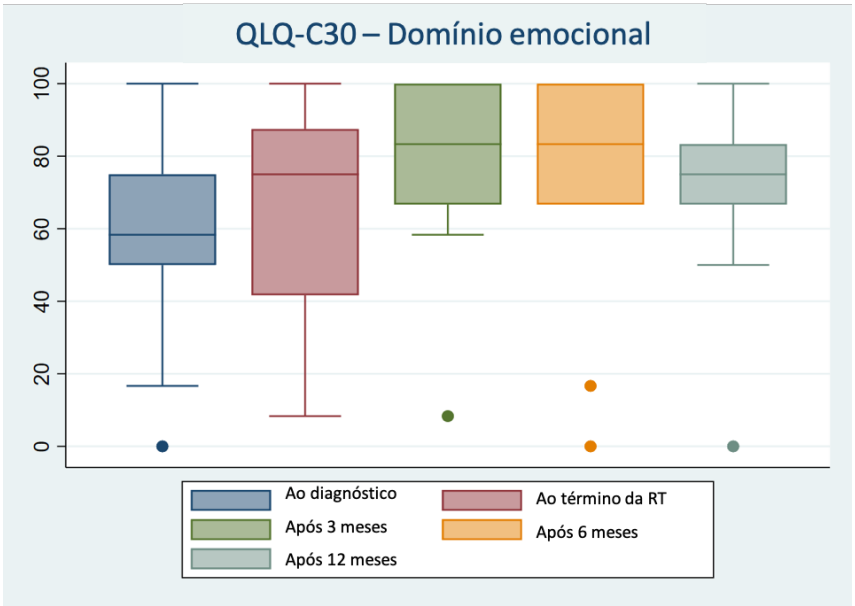


Gráfico 10 - Variação dos resultados do questionário EORTC QLQ-C30 (domínio social)

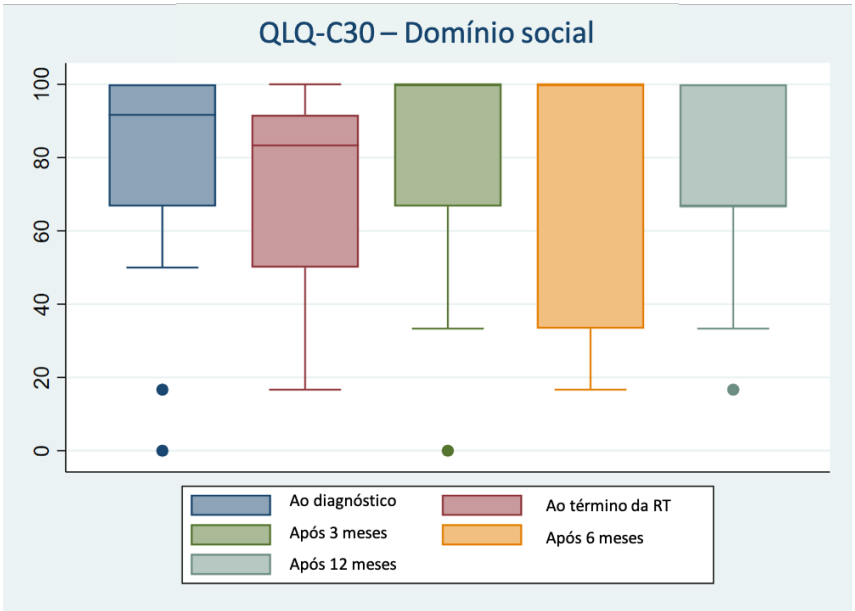
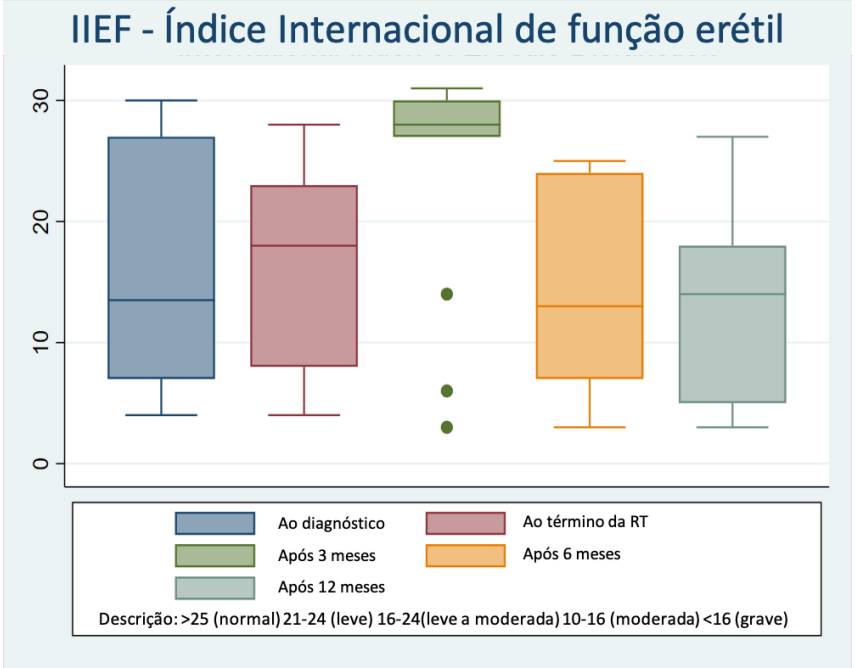
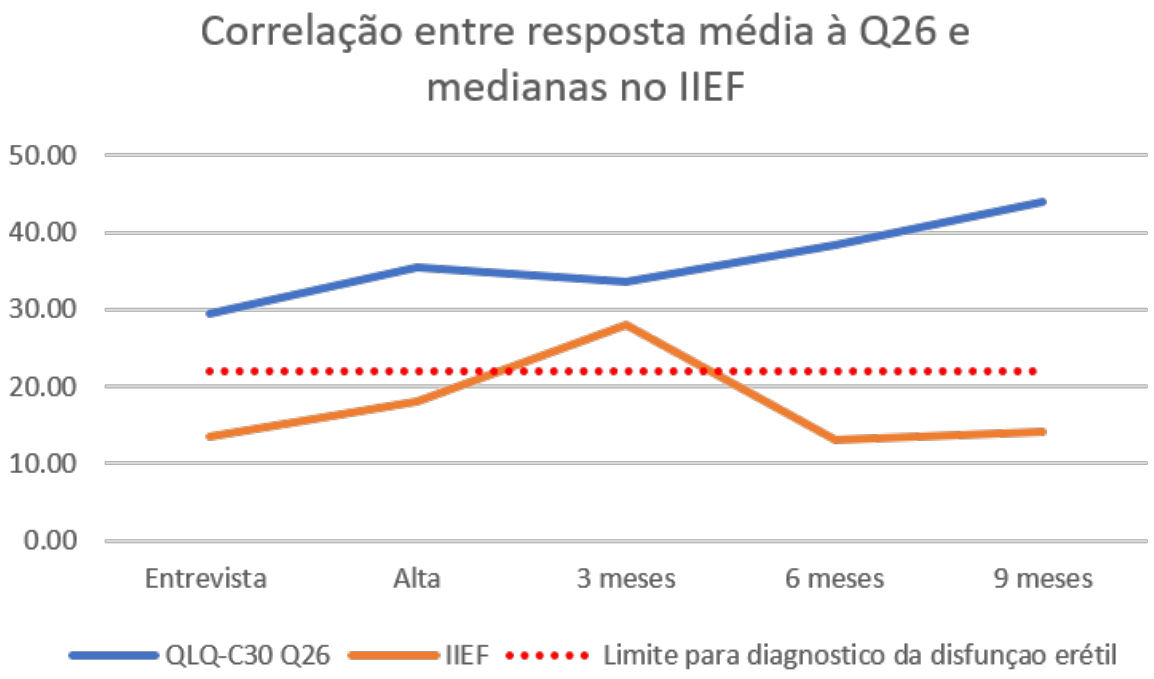


Gráfico 11 - Variação dos resultados do questionário IIEF



Algumas análises adicionais podem trazer mais luz à etiologia da disfunção sexual avaliada pelo questionário IIEF. Uma das questões do questionário geral QLQ-C30 trata exatamente do contexto global que se insere a questão sexual, a pergunta de número Q26: "O seu estado físico ou tratamento médico interferiram na sua vida familiar?". Abaixo apresentamos o gráfico que correlaciona os valores medianos de resposta ao questionário IIEF com os valores apresentados nas respostas à questão Q26 do questionário QLQ-C30.

Gráfico 12 – Correção entre as médias das respostas à Q26 do questionário QLQ-C30 e os valores medianos do questionário IIEF



Para os pacientes PVHIV, outras informações foram coletadas e o questionário HAT-QoL, mais completo, foi também aplicado. Entre os 15 pacientes PVHIV, a mediana de idade foi de 54,6 anos (35,6 a 70,7 anos). Todos os pacientes foram avaliados na primeira consulta para a presença de carga viral do HIV, indetectável em todos. Também foi avaliada a média dos valores séricos de células CD4+ que foi de 561 células/mm^3. A queda dos valores de CD4+ não foram pronunciadas e foram reportadas como toxicidades hematológicas apresentadas na Tabela 5. Os gráficos 12 e 13 demonstram, respectivamente, a variação global e de domínio sexual dos resultados do questionário HAT-QoL obtidos com os pacientes PVHIV.

Gráfico 13 - Variação dos resultados do questionário HAT-QoL (valores globais)

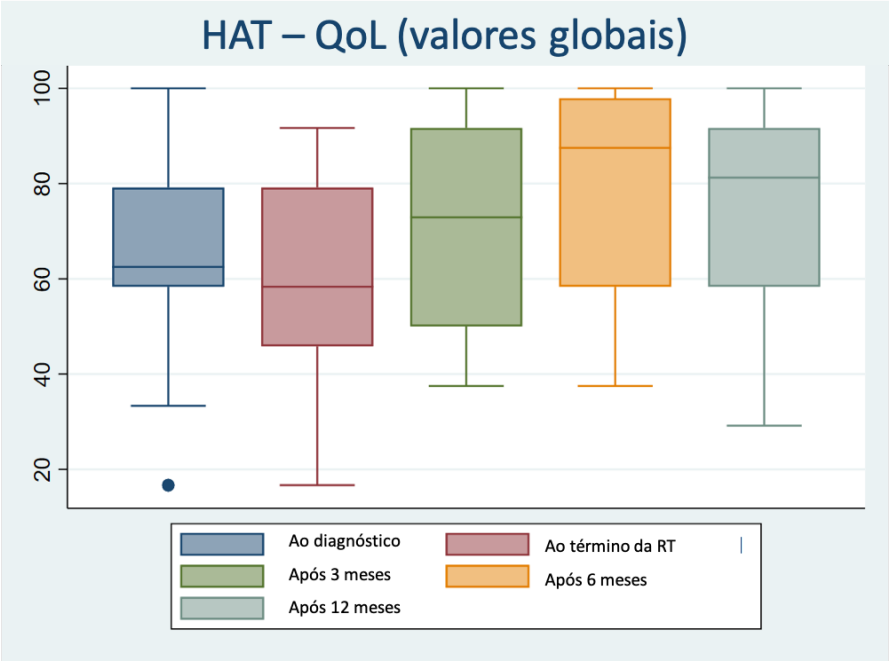
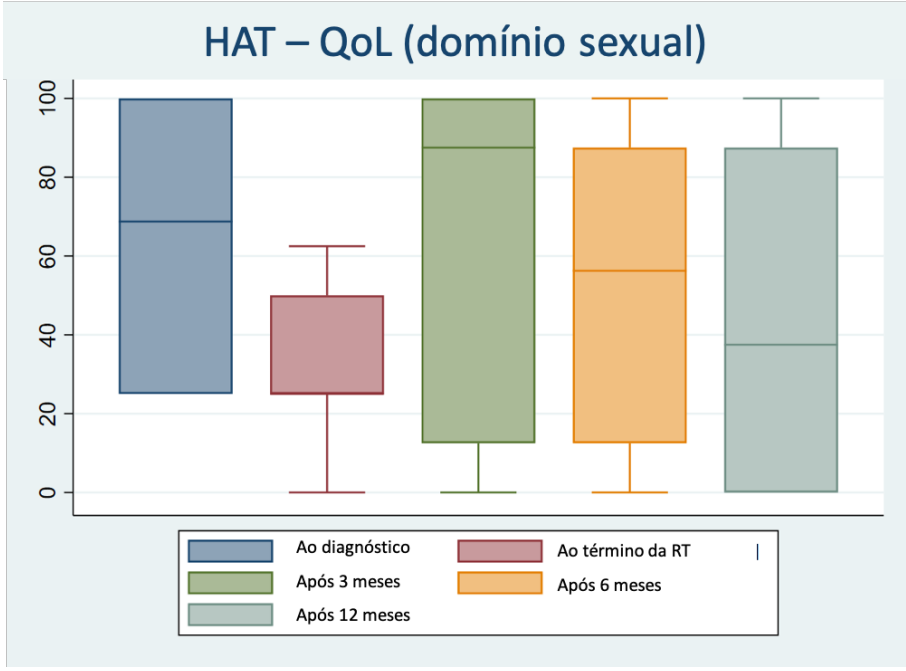


Gráfico 14 - Variação dos resultados do questionário HAT-QoL (domínio sexual)



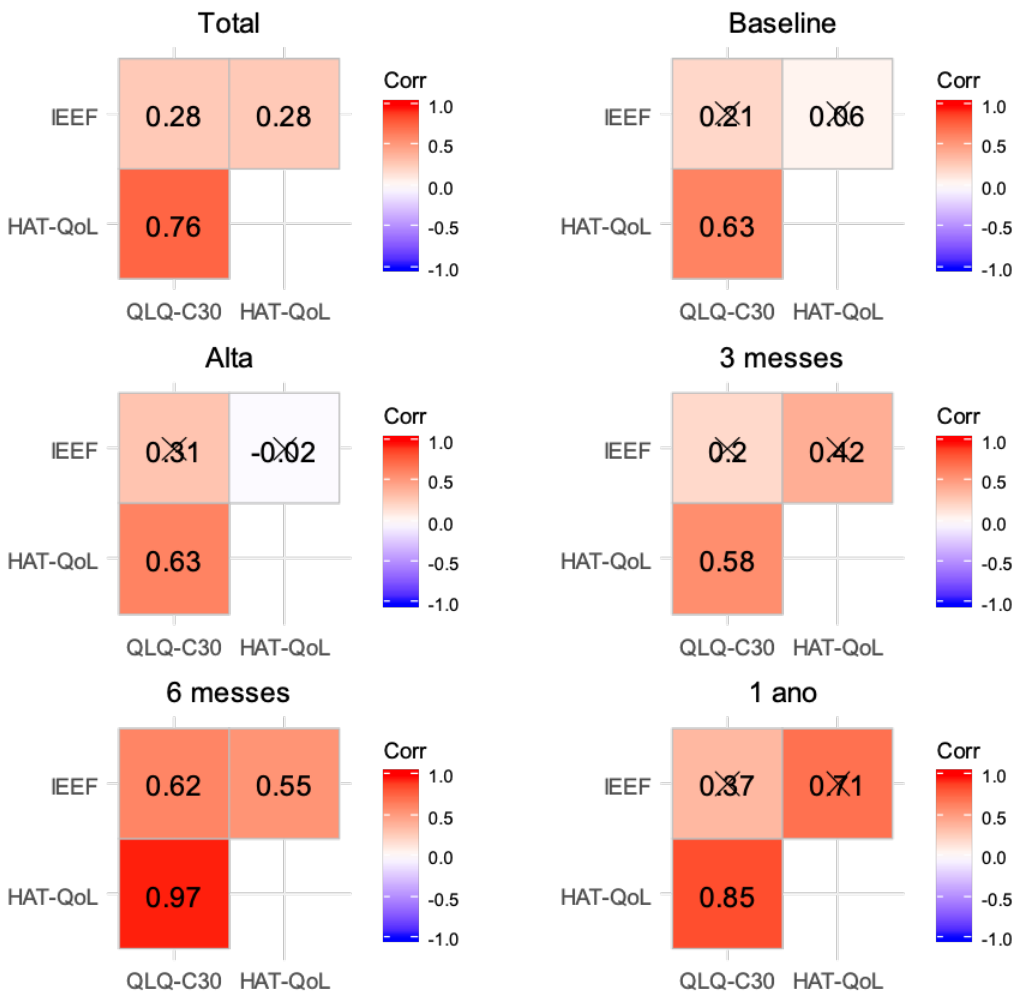
A hipótese de variação estatisticamente significante nos valores computados para os questionários utilizados foi testada através de método não-paramétrico por ANOVA para pequenas amostras de distribuição possivelmente não normal. Como resultado foi encontrado que nenhum questionário varia significantemente para esta pequena amostra. O resultado da avaliação somente do domínio emocional do questionário QLQ-C30, entretanto, mostrou-se positivo e confirma a hipótese. Os valores encontrados para esta avaliação da variação dos resultados dos questionários no tempo podem ser verificados na tabela 8.

Tabela 8 – Resultados da avaliação ANOVA não-paramétrica para variação dos questionários ao longo do tempo

QUESTIONÁRIO	ESTATÍSTICO	GRAUS DE LIBERDADE	p
QLQ-C30	2,467	3,39	0,0525
QLQ-C30 Domínio emocional	2,71	2,76	0,048
QLQ-C30 Domínio sexual	0,675	2,7	0,5518
IEEF	1,224	2,69	0,2986
HAT-QoL	1,661	2,67	0,1788
HAT-QoL domínio sexual	1,565	2,66	0,2004

Os questionários avaliados trazem significados e domínios diferentes para o conceito global de qualidade de vida e qualidade de vida sexual. Levanta-se a hipótese de que os questionários variariam de maneira correlata. Utilizando-se do teste para correlação de postos de Spearman, foi-se verificado se há correlação entre os resultados. Como resultado positivo, encontramos que os dois testes que avaliam qualidade de vida global, o QLQ-C30 e o HAT-QoL se correlacionam significativamente. Já o IIEF, que traz uma avaliação diferentes das dos questionários anteriores, não se relaciona. Os resultados desta avaliação podem ser verificados no mapa de calor contido no Gráfico 15.

Gráfico 15 – Mapa de calor da correlação de Spearman entre os questionários. A melhor correlação positiva é a observada entre o QLQ-C30 e HAT-QoL em 6 e 12 meses.



DISCUSSÃO

A fim de concluir e resumir os achados deste estudo, é impreterível que enumeremos e discutamos as inovações trazidas por ele. A principal inovação é a população única estudada, normalmente negligenciada nos grandes estudos oncológicos. Nosso estudo tenta apresentar toxicidades pouco avaliadas anteriormente. Pesquisas sobre o impacto do tratamento de lesões pré-invasivas de canal anal levam em consideração impactos na sexualidade e pesquisas de irradiação pélvica e seu impacto em pacientes do sexo feminino[27] já foram realizadas anteriormente. Entretanto, este é o primeiro estudo que aborda o contexto da sexualidade na população masculina MSM.

A técnica de tratamento realizada nos pacientes corresponde às técnicas mais modernas apresentadas nos guias internacionais. A ressalva que devemos fazer é ao uso de cisplatina ao invés da mitomicina C em todos os pacientes à exceção do primeiro por um problema comercial da realidade brasileira. Outro ponto que pode ser discutido é o de avaliação dos planos de radioterapia. Apesar de não estar contido nos relatos de qualidade do RTOG 0529, nossa instituição prioriza o volume alvo que recebe a maior dose de prescrição de 54 Gy, tentando-se cobrir pelo menos 90% desse volume com a dose prescrita. Esse alvo colocado como preferencial nos nossos planejamentos estava ausente dos estudos maiores. A nossa população apresentava altas taxas de tumores avançados com linfonodos inguinais próximos à genitália e invasões de bexiga e musculatura. Isso fez com que, em diversas situações, houvesse opção por priorizar a cobertura em detrimento das doses em OARs como pode ser visto pela frequência de violação dos limites de tolerância de dose (Tabela 7). Vale a pena comentar, especificamente sobre as alças intestinais, que, a mudança do protocolo de contorno de alças intestinais para “bolsa intestinal” tornou a avaliação de dose mais segura e abrangente, uma vez que se consideram regiões onde no momento da realização da TC de simulação não havia alças, mas em outro momento, ao longo do tratamento, pela própria mobilidade fisiológica, elas estariam presentes. Por outro lado, houve maior flexibilização no momento de se aprovar o plano quando consideradas as alças em separado, com certa tolerância na violação dos objetivos, o que depende unicamente de uma decisão clínica. Esse dado reforça a boa prática e confiabilidade nas condutas adotadas na instituição, com os bons resultados obtidos em controle local e sobrevidas

analisadas. Além disso, apesar das pequenas discrepâncias dosimétricas observadas, as toxicidades de modo geral foram equivalentes às relatadas nos grandes estudos, sendo as principais hematológica (aguda) e em pele (aguda e crônica), como esperado (Tabela 5).

A avaliação da comorbidade com o vírus HIV também é de extrema importância social e negligenciada em estudos prévios. Os estudos do RTOG 9811 e 0529 excluíram pacientes que fossem PVHIV por temerem aumento na incidência de toxicidades, o que poderia comprometer os resultados das novas tecnologias que estavam sendo testadas nesses estudos randomizados. Dessa forma, tínhamos pouca evidência das toxicidades nesse grupo antes de começarmos o recrutamento. A avaliação retrospectiva de Cleator et al[19] foi importante para definirmos nossos pontos de corte de toxicidades e controle local, mesmo que esse estudo tenha sido realizado de maneira retrospectiva e com tecnologia aquém da empregada pelo nosso grupo. Nosso estudo, portanto, pelo desenho prospectivo, trouxe evidências importantes de que a literatura carece.

O desenho do estudo já era inovador por si só e os três aspectos da nossa amostra de pacientes com neoplasia de canal anal, 1- tratados com alta tecnologia; 2- população de minoria sexual HSH e 3- avaliação da comorbidade pelo vírus HIV, fazem com que as conclusões e análises deste estudo não sejam apenas únicas, mas de suma importância para o tratamento dessa população.

No entanto, apesar de essencial para responder as questões levantadas, o desenho prospectivo do estudo trouxe algumas dificuldades. Historicamente, a instituição contou com 36 pacientes masculinos com diagnóstico de neoplasia de canal anal entre 2010 e 2015 que foram a base para se estimar o número de pacientes que poderiam ser incluídos neste estudo. Na época da sua implantação, não havia quaisquer relatos de prevalência do comportamento HSH entre pacientes tratados para câncer de canal anal em um Serviço de Radioterapia, logo a amostra não poderia ser calculada com base nesse conhecimento. De fato, 40 pacientes foram identificados, mas apenas 19 incluídos. Em 2017, houve a publicação dos primeiros dados nesse sentido[28], com a identificação de um número absoluto de 48 homens HSH com câncer de canal anal num período de 5 anos na Inglaterra. Consideramos, portanto, que, nossa amostra final de 19 pacientes, apesar de pequena, seria o suficiente para que um perfil dessa população em termos de qualidade de vida e função sexual fosse traçado, além da

obtenção específica de dados de sobrevida para esse grupo de pacientes. Outrossim, é uma das maiores amostras de HSH já estudadas. À base de comparação, o estudo RTOG 0529 levou três anos para recrutar em múltiplas instituições americanas uma amostra de 59 pacientes homens e mulheres para sua avaliação. Dessa forma, concluímos que, apesar de ser uma doença rara, os pacientes com câncer de canal anal são mais comuns na nossa instituição, o que possibilitou o recrutamento do número estudado no período.

O cerne principal no desenho do estudo foi o uso apenas de questionários validados na língua portuguesa, apesar da existência de outros questionários para avaliação da função sexual. Foram utilizados dois questionários globais validados em português do Brasil com ampla disponibilidade mundial para reprodução eventual dos nossos resultados. O questionário QLQ-C30 do grupo EORTC é de extrema importância para o desenvolvimento do projeto visto que é o mesmo questionário utilizado para se aferir qualidade de vida pelo estudo base RTOG 0529. Com ele, pudemos ver se a qualidade de vida dos nossos pacientes de população restrita se distanciava muito dos resultados obtidos nos Estados Unidos para uma população de ambos os gêneros. Pudemos observar que, ao longo do tempo, a qualidade de vida decresce e tende a voltar aos valores pré-tratamento após um ano (Gráfico 8). No primeiro atendimento, o paciente já apresenta valores que indicam menor qualidade de vida, que decrescem conforme se instalam as toxicidades agudas do tratamento, como se observa nas avaliações à ocasião da alta e três meses após. Em seguida, os valores de mediana e intervalos interquartílicos voltam a subir. No questionário QLQ-C30, há um domínio de função emocional e social que foram os mais gravemente afetados pela variação. É importante ressaltar que as curvas e limiares atingidos foram similares aos do estudo RTOG 0529, apesar de ambas as amostras serem menores que 100 pacientes, o que impossibilita uma análise estatística mais objetiva. Seus resultados são, portanto, úteis para entender a dimensão do impacto em qualidade de vida desta doença.

O questionário do IIEF foi fundamental para avaliarmos função sexual. Esse é o único questionário validado para o português do Brasil disponível atualmente e que é amplamente utilizado em pesquisa prospectiva na área de medicina sexual. Ele também é o questionário utilizado para a detecção e o diagnóstico da disfunção erétil masculina. Sua utilização, portanto, trouxe acessibilidade global para reprodução dos resultados e a validação da capacidade de se diagnosticar a disfunção sexual dos

pacientes durante o estudo. Seus resultados variaram na direção oposta ao dos dois primeiros questionários pelo fato de ser um questionário "negativo": ao invés da pontuação máxima ser dada pela satisfação máxima da própria qualidade de vida, os pacientes dão valores maiores a maiores cargas de sintomas. O comportamento de suas curvas, portanto, espelhou o dos outros dois questionários. Uma contribuição trazida pelo questionário é que o IIEF avalia a função erétil, sendo a função sexual dos pacientes uma dimensão mais ampla da avaliação da qualidade de vida. Podemos avaliar, por exemplo, que a função sexual geral, medida neste estudo pela pergunta Q26 do questionário QLQ-C30 pouco se relaciona com os resultados específicos do IIEF. A relação entre a Q26 e os resultados do inventário sexual, por outro lado, se aproximam. Esses resultados nos fazem cogitar que a queda da qualidade de vida sexual dos pacientes está além da dimensão física da ereção trazida pelo IIEF.

Na população de pacientes vivendo com o vírus HIV, o questionário HAT-QoL com seus diferentes domínios foi fundamental, em comparação com os questionários mais gerais, para definirmos a natureza da variação da qualidade de vida. O valor total do questionário, denominado resultado global, variou conforme o padrão descrito para o questionário QLQ-C30. Os valores encontrados na entrada do paciente no estudo caíam conforme se instalavam as toxicidades à alta e aos três meses de seguimento, para depois haver nova elevação. Os domínios desse questionário que tratam exclusivamente do HIV, como os domínios 5 e 6, contribuíram apenas para diminuir a variância do resultado global, enquanto os domínios diretamente envolvidos com o tratamento oncológico, como o social, financeiro, saúde global e sexual, foram responsáveis pela variância maior. O domínio principal a ser avaliado no estudo, o sexual, pode ser comparado nos gráficos 13 e 14 para exemplificar essa relação. Neste domínio, composto por uma pequena quantidade de itens (perguntas), vemos uma real variação somente na ocasião de alta do tratamento, uma avaliação que deve ser entendida como menor sensibilidade de um domínio em comparação ao teste completo. Cumpre notar que 79% (15/19) dos pacientes analisados eram portadores de HIV, o que torna os resultados deste teste específico para a população PVHIV tão importantes.

Os resultados de desfechos oncológicos do estudo foram muito promissores. Mesmo com uma amostra de pacientes de maior risco, as taxas de controle local e sobrevida global, livre de metástases e livre de colostomia foram comparáveis às de grandes estudos internacionais como o RTOG 0529, demonstrando a qualidade e

equivalência do tratamento realizado. A maioria dos pacientes no nosso estudo foram diagnosticados com doença avançada (14/73,7%), com diâmetro médio da lesão principal de 5,4 cm (1,3 a 10,5 cm). Comparativamente, o estudo RTOG 0529 reporta mediana de tamanho de 4 cm entre seus pacientes. Além disso, pacientes PVHIV foram excluídos dos estudos do RTOG por serem mais susceptíveis a toxicidades graves e pior controle de doença. Por ser uma amostra pequena de pacientes com uma doença cujo tratamento promove excelentes resultados, os eventos foram poucos e nenhuma mediana foi atingida no período do estudo. Talvez, com um tempo maior de seguimento, esses resultados possam ser alterados, entretanto essa análise não fez parte dos nossos objetivos primários.

Os resultados encontrados para toxicidades também foram animadores. As toxicidades encontradas durante o tratamento são condizentes com a literatura, mesmo em uma população considerada de alto risco para desenvolvimento de toxicidades de alto grau devido à infecção pelo vírus HIV e uso de TARV serem prevalentes na amostra. Sabe-se por diferentes fontes de estudo pré-clínico e pequenos estudos retrospectivos que não somente o vírus em si deixa o paciente mais susceptível aos efeitos adversos da radioterapia, mas também componentes da TARV têm uma propriedade radiossensibilizante reportada em diversos estudos menores. A análise de pacientes PVHIV no presente estudo, pode também ser considerada inovadora. Na amostra, 15 dos 19 pacientes incluídos eram PVHIV. Apesar de parecer pequeno, esse número é significativo frente aos dados disponíveis na literatura e caráter prospectivo da coleta dos dados,

Outro diferencial do estudo foi a utilização de inventários sexuais para se medir frequência de coito e hábitos sexuais e sociais dos pacientes arrolados. Os hábitos sexuais foram de suma importância para se avaliar o impacto da qualidade de vida e sua real relação com o hábito sexual dos pacientes. Alguns reportavam notas mais baixas nos questionários que poderiam não refletir na frequência e nos sintomas de dor à relação sexual. Esse diferencial foi fundamental na compreensão da importância social do desgaste em qualidade de vida nessa população específica e não somente na interpretação da toxicidade sexual como um fenômeno biológico ligado apenas à dor ou alterações esfincterianas. Um dos pontos a serem analisados foi a sistemática negação de dor à relação pelos pacientes após 6 meses de seguimento que poderia ou não influir na frequência sexual. Esse diferencial entre a frequência de dor reportada e

a frequência das atividades sexuais pode ser explicado devido ao conceito de dor global utilizado para formular a pergunta e a abrangência da pergunta, que pode significar dor atrapalhando a penetração ou qualquer outro componente do ato sexual. Ao se correlacionar os resultados do inventário sexual, dos dados apresentados pela Q26 do questionário QLQ-C30 e os resultados de função sexual do questionário IIEF podemos chegar à conclusão de que a experiência da doença e seu impacto na função sexual está muito menos ligada a alterações anatômicas e medidas dosimétricas do que a experiência da doença e seus múltiplos impactos na qualidade de vida global do paciente.

Apesar de muito diferentes, os resultados dos questionários e sua relação com o inventário sexual surpreende por sua consistência. Em geral, a tendência dos resultados da análise dos questionários respeita a ordem de baixo limiar na primeira consulta, com queda na ocasião da alta e pico após três meses do final do tratamento, com uma lenta queda até o final de um ano. Neste estudo, com uma amostra de população única e com parâmetros de qualidade no tratamento alcançados, foi possível identificar o período de maior risco para a queda da qualidade de vida e função sexual, que foi da alta do tratamento até 3 meses após o mesmo. Esse é um período curto e limitado do seguimento, durante o qual ações preventivas podem ser tomadas para se evitar a queda da qualidade de vida dos pacientes.

Este estudo abre janelas de oportunidade a novos estudos buscando mecanismos de prevenção terciária aos impactos da quimiorradioterapia radical para o câncer de canal anal em uma população HSH, vivendo ou não com o vírus HIV.

CONCLUSÕES

Com uma amostra de população única e parâmetros de qualidade no tratamento desses pacientes alcançados, podemos concluir que:

- O diagnóstico de neoplasia de canal anal e seu tratamento afetam negativamente a qualidade de vida e a função sexual dos pacientes HSH com tendência à recuperação aos níveis iniciais após 12 meses.
- Sobrevida global, livre de progressão local e sistêmica e livre de colostomia nos pacientes deste estudo foram comparáveis à literatura, demonstrando que o prognóstico desses pacientes foi similar aos demais.
- Pacientes portadores do vírus HIV tiveram o impacto da doença em sua qualidade de vida global e sexual avaliados por questionário específico que mostrou acometimento semelhante aos pacientes soronegativos.
- De acordo com o inventário sexual, a população HSH foi predominantemente de homens cisgênero, solteiros, monogâmicos e de preferência sexual variável, o que sintetiza uma população diversa e representativa.
- Inventário sexual não só descreveu epidemiologicamente os hábitos sexuais da população alvo, mas nos deu elementos da natureza multimodal da disfunção sexual nesta população.

REFERÊNCIAS

1 - COOK, Michael B. et al. Sex disparities in cancer incidence by period and age. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 18, n. 4, p. 1174-1182, 2009.

2 - INCA, Câncer Anal, 2015, Instituto Nacional do Câncer, Bethesda, MD, USA, 2016, http://www2.inca.gov.br.

3 - NIGRO, Norman D. et al. Combined therapy for cancer of the anal canal. **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 24, n. 2, p. 73-75, 1981.

4 - FLAM, Marshall et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 14, n. 9, p. 2527-2539, 1996.

5 - GUNDERSON, Leonard L. et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 35, p. 4344, 2012.

6 - JAMES, Roger D. et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2× 2 factorial trial. **The Lancet Oncology**, v. 14, n. 6, p. 516-524, 2013.

7 - KACHNIC, Lisa A. et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 86, n. 1, p. 27-33, 2013.

8 - HAN, Kathy et al. Prospective evaluation of acute toxicity and quality of life after IMRT and concurrent chemotherapy for anal canal and perianal cancer. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 90, n. 3, p. 587-594, 2014.

9 - WO, J. Y. et al. A pilot feasibility study of definitive concurrent chemoradiation with pencil beam scanning proton beam in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for carcinoma of the anal canal. **International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics**, v. 102, n. 3, p. S63, 2018.

10 - ISLAMI, Farhad et al. International trends in anal cancer incidence rates. **International Journal of Epidemiology**, v. 46, n. 3, p. 924-938, 2017.

11 - DALING, Janet R. et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. **Cancer**, v. 101, n. 2, p. 270-280, 2004.

12 - MEYER, Ilan H.; FROST, David M. Minority stress and the health of sexual minorities. **Handbook of Psychology and Sexual Orientation**, p. 252-266, 2013.

13 - MOORE, Michael A.; BATTEN, Janene; LAZENBY, Mark. Sexual minority men and the experience of undergoing treatment for prostate cancer: An integrative review. **European Journal of Cancer Care**, p. e13031, 2019.

14 - CHIAO, Elizabeth Y. et al. Human immunodeficiency virus–associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 3, p. 474-479, 2008.

15 - OEHLER-JÄNNE, Christoph et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 15, p. 2550-2557, 2008.

16 - BRUNNER, Thomas B. et al. Phase I trial of the human immunodeficiency virus protease inhibitor nelfinavir and chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 16, p. 2699-2706, 2008.

17 - HECHT, Markus et al. Efavirenz has the highest anti-proliferative effect of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors against pancreatic cancer cells. **PloS one**, v. 10, n. 6, p. e0130277, 2015.

18 - DONG, J. J. et al. In vitro evaluation of the therapeutic potential of nevirapine in treatment of human thyroid anaplastic carcinoma. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 370, n. 1-2, p. 113-118, 2013.

19 - CLEATOR, S. et al. Treatment of HIV-associated invasive anal cancer with combined chemoradiation. **European Journal of Cancer**, v. 36, n. 6, p. 754-758, 2000.

20 - AARONSON, Neil K. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 85, n. 5, p. 365-376, 1993.

21 - ROSEN, Raymond C. et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. **Urology**, v. 49, n. 6, p. 822-830, 1997.

22 - GONZÁLES, Ana Inês et al. Validação do Índice Internacional de Função Erétil (IIFE) para uso no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 2, p. 176-182, 2013.

23 - HOLMES, William C.; SHEA, Judy A. A new HIV/AIDS-targeted quality of life (HAT-QoL) instrument: development, reliability, and validity. **Medical Care**, p. 138-154, 1998.

24 - SOÁREZ, De et al. Tradução e validação de um questionário de avaliação de qualidade de vida em AIDS no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 25, p. 69-76, 2009.

25 - BRUNNER Edgar, PURI Malan L. Nonparametric methods in factorial designs. **Statistical papers**. 2001 Jan 1;42(1):1-52.

26 - GOFFREDO, Paolo et al. A national-level validation of the new American Joint committee on cancer 8th edition subclassification of stage IIA and B Anal squamous cell cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 25, n. 6, p. 1654-1660, 2018.

27 - JENSEN, Pernille Tine; FROEDING, Ligita Paskeviciute. Pelvic radiotherapy and sexual function in women. **Translational Andrology and Urology**, v. 4, n. 2, p. 186, 2015.

28 - SAUNDERS, Catherine L. et al. Associations between sexual orientation and overall and site-specific diagnosis of Cancer: evidence from two National Patient Surveys in England. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 32, p. 3654, 2017.

Apêndice 1. Termo de consentimento livre esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:..... .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº ..... SEXO: .M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO.....Nº .....APTO: .....
BAIRRO:..... CIDADE .....
CEP:.....TELEFONE:DDD (.....).....

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : **Estudo Piloto de Avaliação de Qualidade de Vida Sexual (QoL) entre Homens que fazem Sexo com Outros Homens (HSH) e foram submetidos a Tratamento Radical com Radioterapia com Modulação de Feixe (IMRT) e Quimioterapia Concomitante com Mitomicina e 5-Fluoracil para Carcinoma Epidermoide do Canal Anal**

PESQUISADOR: Karina Gondim Moutinho da Conceição Vasconcelos

CARGO/FUNÇÃO: Médica Coordenadora INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 108.504

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO □

RISCO BAIXO □ RISCO MAIOR □

4.DURAÇÃO DA PESQUISA: 5 anos

O objetivo deste estudo é avaliar a qualidade de vida da população de homens que fazem sexo com outros homens (HSH) e que serão submetidos ao tratamento radical (com intuito curativo) para a neoplasia de canal anal e comparar com questionários padronizados a qualidade de vida com a qualidade de vida sexual destes pacientes.

O procedimento a ser seguido para os pacientes sob tratamento para a neoplasia do canal anal é o mesmo para participantes deste projeto ou não. Consiste em tratamento com quimioterapia e radioterapia concomitante. A diferença neste estudo consiste em questionários sobre qualidade de vida geral e sexual que serão aplicados antes do tratamento e regularmente após.

No setor de radioterapia, os pacientes são rotineiramente submetidos a uma primeira consulta, onde a radioterapia é ou não indicada, com médico radio-oncologista. Nesta mesma consulta, o paciente também é orientado por enfermeira. Nesta consulta, também haverá orientação pelos responsáveis pelo projeto aos participantes e os primeiros questionários serão aplicados. Em um prazo de dez dias, uma tomografia será agendada (tomografia de simulação) para que o início do tratamento seja agendado. O prazo entre a tomografia e o início do tratamento é de até 30 dias. O tratamento consistirá de radioterapia com técnica de modulação de feixe, a ser aplicada durante 25 a 35 dias úteis. Durante a radioterapia, todos os pacientes são submetidos a consultas rotineiras, chamadas de consultas de revisão, durante as quais as toxicidades do tratamento serão identificadas e paliadas. Durante a primeira e a quinta semana haverá também administração de quimioterapia. Esta será feita com mitomicina C em única infusão no primeiro dia e com 5-fluorouracil em infusão contínua durante a primeira e quinta semanas de tratamento. Durante a quimioterapia, o paciente será também acompanhado pela equipe de oncologia clínica e internações rotineiras serão necessárias para a administração das drogas. Após o tratamento completo, o paciente recebe alta do setor de radioterapia para continuar seu acompanhamento ambulatorialmente. Nesta ocasião, novos questionários serão aplicados. Durante o seguimento, estes mesmos questionários ainda serão aplicados após 3 meses de completo o tratamento, assim como após 6 e após 12 meses.

Entre os riscos e desconfortos que o projeto poderá trazer aos participantes, aqueles além do tratamento padronizado para a neoplasia do canal anal, estão mínimo desconforto com os temas abordados nos questionários, que terão perguntas relacionadas aos hábitos do paciente, capacidade de se realizar atividades da vida diária, além de perguntas mais íntimas relacionadas à vida sexual.

Não há benefícios diretos aos participantes do projeto além da atenção à sua qualidade de vida antes, durante a após o tratamento.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Geovanne Pedro Mauro e a Dra Karina Moutinho, que poderão ser encontrados no endereço **Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP -4º subsolo – sala 1- CEP: 01246-000** Tel: 3893-4540/4539. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP): **Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP -21º andar – sala 36- CEP: 01246-000** Tel: 3893-4401/4407 E-mail: cep.fm@usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Os dados coletados serão usados somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "**Estudo Piloto de Avaliação de Qualidade de Vida Sexual (QoL) entre Homens que fazem Sexo com Outros Homens (HSH) e foram submetidos a Tratamento Radical com Radioterapia com Modulação de Feixe (IMRT) e Quimioterapia Concomitante com Mitomicina e 5-Fluoracil para Carcinoma Epidermoide do Canal Anal"**

Eu discuti com o Dr Geovanne Pedro Mauro sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ___/___/___

Assinatura da testemunha Data ___/___/___

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

Apêndice 2. Ficha inicial de avaliação dos pacientes

Ficha de Critérios de Entrevista – 1º Dia
Projeto 576/15

Canal Anal

Geovanne Mauro e Karina Moutinho

Número de Identificação: _____

1) Sexualidade: ( ) Heterossexual ( )Homossexual ( ) Bissexual
   ( ) Transgênero (mulher trans) ( ) Não informado ( ) Motivo: _____

2) Estado Civil: ( ) Casado ( ) Solteiro ( ) União Estável Formalizada
   ( ) Amasiado ( )Múltiplos Parceiros Estáveis (Poli)

3) Hábitos sexuais (últimos 6 meses prévios ao diagnóstico):
   a) Número:
      ( ) Monogâmico ( ) Preferencialmente único até 5 parceiros/ ano
      ( ) Até 5 parceiros/ ano sem parceiro fixo ( ) Mais do que 5 parceiros/ ano
   b) Preferência ao sexo anal:
      ( ) Nunca receptivo ( ) Preferencialmente não-receptivo ( ) A depender do parceiro ( ) Preferencialmente receptivo ( ) Sempre receptivo
   c) Preferência ao sexo anal do parceiro mais recorrente:
      ( ) Sem parceiro recorrente ( ) Preferencialmente não-receptivo
      ( ) A depender do parceiro ( ) Preferencialmente receptivo
      ( ) Sempre receptivo

4) Inventário da Atividade Sexual:
   a) Com que frequência você se envolveu em atividade sexual no último mês?
      ( ) Mais do que 3 vezes por semana ( ) Semanalmente ( ) Mensalmente
      ( ) Não se envolveu
   b) Com que frequência você pratica sexo anal receptivo (último mês)?
      ( ) Mais do que 3 vezes por semana ( ) Semanalmente ( ) Mensalmente
      ( ) Não se envolveu
   c) Apresenta dor à relação (último mês)?
      ( ) Sim e interfere na vida sexual ( ) Sim, mas sem interferência ( ) Não

5) HIV:
   a) Carga viral atual: _____
   b) Contagem de CD4+: _____

6) *Base-line* de Toxicidades:

a) Constitucionais: Fadiga Grau __ Febre Grau__ Perda Ponderal Grau __
Outros Grau_____

b) Hematológica: Hb: __g/dL (Grau __) Hemólise Grau: __
Leucograma: ____/ mm3 (Grau __) Linfócitos: __/mm3 (Grau __)
Granulócitos: ____/mm3 (Grau __) Plaquetas: ____/mm3 (Grau __)
Outros Grau: _____

c) Dermatológica: Tipo _____ Grau __

d) Endocrinológica: Tipo _____ Grau __

e) Gastrointestinal:
Anorexia Grau __ Constipação Grau __ Diarréia Grau __ Fístula Grau __
Desidratação Grau __ Distenção abdominal Grau __Enterite Grau __
Incontinência Anal Grau __ Vazamento (inclui ostoma) Grau__
Mucosite Grau __ Náuseas Grau __ Vômitos Grau __
Proctite Grau __ Outros: _____ Grau __

f) Hemorragia e Sangramentos: Tipo _____ Grau __

g) Infecção: Tipo _____ Grau __

h) Linfedema: Local _____ Grau__

i) Metabólica: Tipo _____ Grau __

j) Osteomuscular/ Radionecrose: Tipo _____ Grau __

k) Neurológica/ Ocular/ Visual/ Auditiva: Tipo _____ Grau __

l) Dor: Na escala analógica __/10 Grau __

m) Pulmonar: Tipo _____ Grau: __

n) Genitourinário:
Cistite Grau __ Fístula Grau __ Incontinência urinária Grau __
Vazamento (ostoma e anastomose) Grau __ Obstrução Grau__
Perfuração Grau __ Prolapso Grau__ Insuficiência Renal Grau __
Estenose Grau __ Poliúria Grau __ Retenção Grau __ Cor Grau __
Outros: Grau _____

o) Síndromes: Tipo _____ Grau __

p) Vascular: Tipo _____ Grau __

Apêndice 3. Estadiamento do câncer de canal anal do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 8ª edição

Tumor primário (pT)

- **TX**: Não avaliável
- **T0**: Sem evidência de tumor primário
- **Tis**: Lesão intraepitelial de alto grau
- **T1**: Tumor ≤ 2 cm
- **T2**: Tumor > 2 cm porém ≤ 5 cm
- **T3**: Tumor > 5 cm
- **T4**: Tumor de qualquer tamanho invadindo órgãos adjacentes como vagina, uretra ou bexiga

Linfonodos regionais (pN)

- **NX**: Linfonodos regionais não puderam ser avaliados
- **N0**: Sem metástases linfonodais
- **N1**: Metástases linfonodais inguinais, mesorretais, ilíacos internos ou ilíacos externos
  - **N1a**: Metástases linfonodais inguinais, mesorretais, ilíacos internos
  - **N1b**: Metástases linfonodais ilíacos externos
  - **N1c**: Metástases linfonodais ilíacos externos com qualquer linfonodo N1a
- **Notas**:
  - Linfonodos retais superiores (hemorroidários) também são considerados drenagem regional, porém não especificados em critérios de pN

Metástases à distância (pM)

- **M0**: Sem metástases à distância
- **M1**: Metástases à distância

Agrupamento por estádio

- **Estadio 0**: TisN0M0
- **Estadio I**: T1N0M0
- **Estadio IIA**: T2N0M0
- **Estadio IIB**: T3N0M0
- **Estadio IIIA**: T1 - T2N1M0
- **Estadio IIIB**: T4N0M0
- **Estadio IIIC**: T3 - T4N1M0
- **Estadio IV**: qualquer T qualquer NM1

Apêndice 4. Doses de prescrição e limites de dose utilizados no estudo

Objetivos e Restrições de Dose (IMRT de Canal Anal - RTOG 0529)

Paciente (PACS): _____ **Planej:** _____

Objetivos de Dose:

1. 95% do volume de qualquer PTV deve receber no mínimo 90% da dose de prescrição;
2. 98% do volume de qualquer PTV deve receber no mínimo 80% da dose de prescrição;
3. Não mais que 2% do volume do PTV primário deve receber mais que 115% da dose de prescrição.

PTV54	(deve receber 54 Gy em 30 frações de 180 cGy/dia)	
$V_{54\,cGy}$ =	%	(sem especificações pelo RTOG 0529)
$V_{48,60\,cGy}$ =	%	(95% do volume do PTV54 deve receber no mínimo 4860 cGy)
$V_{43,20\,cGy}$ =	%	(98% do volume do PTV54 deve receber no mínimo 4320 cGy)
$D_{2,0\%}$ =	cGy	(2% do volume do PTV54 deve receber no máximo 6210 cGy)
PTV50	(deve receber 50,4 Gy em 30 frações de 168 cGy/dia)	
$V_{50,4\,cGy}$ =	%	(sem especificações pelo RTOG 0529)
$V_{45,36\,cGy}$ =	%	(95% do volume do PTV50 deve receber no mínimo 4536 cGy)
$V_{40,32\,cGy}$ =	%	(98% do volume do PTV50 deve receber no mínimo 4032 cGy)
PTV45	(deve receber 45 Gy em 30 frações de 150 cGy/dia)	
$V_{45\,cGy}$ =	%	(sem especificações pelo RTOG 0529)
$V_{40,50\,cGy}$ =	%	(95% do volume do PTV45 deve receber no mínimo 4050 cGy)
$V_{36\,cGy}$ =	%	(98% do volume do PTV45 deve receber no mínimo 3600 cGy)

Restrições de Dose:

As estruturas listadas abaixo estão em ordem de importância.

A. Intestino Delgado				
1.	$V_{30\,cGy}$ =	cc		(200 cc do volumepode receber no máximo 3000 cGy)
2.	$V_{35\,cGy}$ =	cc		(150 cc do volume pode receber no máximo 3500 cGy)
3.	$V_{45\,cGy}$ =	cc		(20 cc do volume pode receber no máximo 4500 cGy)
4.	D_{max} =	cGy		(Dose máxima puntual permitida deve ser menor que 5000 cGy)
B. Cabeças Femorais				
1.	$V_{30\,cGy}$ =	%(D)	%(E)	(50% do volume pode receber no máximo 3000 cGy)
2.	$V_{40\,cGy}$ =	%(D)	%(E)	(35% do volume pode receber no máximo 4000 cGy)
3.	$V_{44\,cGy}$ =	%(D)	%(E)	(5% do volume pode receber no máximo 4400 cGy)
C. Cristas Ilíacas				
1.	$V_{30\,cGy}$ =	%(D)	%(E)	(50% do volume pode receber no máximo 3000 cGy)
2.	$V_{40\,cGy}$ =	%(D)	%(E)	(35% do volume pode receber no máximo 4000 cGy)
3.	$V_{50\,cGy}$ =	%(D)	%(E)	(5% do volume pode receber no máximo 5000 cGy)
D. Genitália Externa				
1.	$V_{20\,cGy}$ =	%		(50% do volume pode receber no máximo 2000 cGy)
2.	$V_{30\,cGy}$ =	%		(35% do volume pode receber no máximo 3000 cGy)
3.	$V_{40\,cGy}$ =	%		(5% do volume pode receber no máximo 4000 cGy)
E. Bexiga				
1.	$V_{35\,cGy}$ =	%		(50% do volume pode receber no máximo 3500 cGy)
2.	$V_{40\,cGy}$ =	%		(35% do volume pode receber no máximo 4000 cGy)
3.	$V_{50\,cGy}$ =	%		(5% do volume pode receber no máximo 5000 cGy)
F. Intestino Grosso				
1.	$V_{30\,cGy}$ =	cc		(200 cc do volume pode receber no máximo 3000 cGy)
2.	$V_{35\,cGy}$ =	cc		(150 cc do volume pode receber no máximo 2500 cGy)
3.	$V_{45\,cGy}$ =	cc		(20 cc do volume pode receber no máximo 4500 cGy)

Índice de Homogeneidade: _____

Apêndice 5. Questionário EORTC QLQ-C30

PORTUGUESE

EORTC QLQ-C30 (version 3)

Gostaríamos de conhecer alguns pormenores sobre si e a sua saúde. Por favor, responda você mesmo/a a todas as perguntas fazendo um círculo à volta do número que melhor se aplica ao seu caso. Não há respostas certas nem erradas. A informação fornecida é estritamente confidencial.

Escreva as iniciais do seu nome: ☐☐☐☐

A data de nascimento (dia, mês, ano): ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

A data de hoje (dia, mês, ano): 31 ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
1. Custa-lhe fazer esforços mais violentos, por exemplo, carregar um saco de compras pesado ou uma mala?	1	2	3	4
2. Custa-lhe percorrer uma grande distância a pé?	1	2	3	4
3. Custa-lhe dar um pequeno passeio a pé, fora de casa?	1	2	3	4
4. Precisa de ficar na cama ou numa cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Precisa que o/a ajudem a comer, a vestir-se, a lavar-se ou a ir à casa de banho?	1	2	3	4

Durante a última semana :	Não	Um pouco	Bastante	Muito
6. Sentiu-se limitado/a no seu emprego ou no desempenho das suas actividades diárias?	1	2	3	4
7. Sentiu-se limitado/a na ocupação habitual dos seus tempos livres ou noutras actividades de lazer?	1	2	3	4
8. Teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Teve dores?	1	2	3	4
10. Precisou de descansar?	1	2	3	4
11. Teve dificuldade em dormir?	1	2	3	4
12. Sentiu-se fraco/a?	1	2	3	4
13. Teve falta de apetite?	1	2	3	4
14. Teve enjoos?	1	2	3	4
15. Vomitou?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

Durante a última semana :	Não	Um pouco	Bastante	Muito
16. Teve prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Teve diarreia?	1	2	3	4
18. Sentiu-se cansado/a?	1	2	3	4
19. As dores perturbaram as suas actividades diárias?	1	2	3	4
20. Teve dificuldade em concentrar-se, por exemplo, para ler o jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Sentiu-se tenso/a?	1	2	3	4
22. Teve preocupações?	1	2	3	4
23. Sentiu-se irritável?	1	2	3	4
24. Sentiu-se deprimido/a?	1	2	3	4
25. Teve dificuldade em lembrar-se das coisas?	1	2	3	4
26. O seu estado físico ou tratamento médico interferiram na sua vida familiar?	1	2	3	4
27. O seu estado físico ou tratamento médico interferiram na sua actividade social?	1	2	3	4
28. O seu estado físico ou tratamento médico causaram-lhe problemas de ordem financeira?	1	2	3	4

Nas perguntas que se seguem faça um círculo à volta do número, entre 1 e 7, que melhor se aplica ao seu caso

29. Como classificaria a sua saúde em geral durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Pessima						Óptima

30. Como classificaria a sua qualidade de vida global durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Pessima						Óptima

© Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group. Todos os direitos reservados. Version 3.0.

Apêndice 6. Questionário Índice Internacional de Função Erétil (IIEF)

Índice Internacional de Função Erétil (IIFE)

Marque a opção que mais se aproxima da realidade no último mês. Por favor responda o mais honestamente possível.

1 – Com que frequência você consegue uma ereção durante a atividade sexual?

1 ( ) Quase nunca / Nunca
2 ( ) Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
3 ( ) Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
4 ( ) Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
5 ( ) Quase sempre / Sempre

2 – Quando você tem ereções após estímulo sexual, com que frequência suas ereções são suficientemente rígidas para penetração?

0 ( ) Nenhuma atividade sexual
1 ( ) Quase nunca / Nunca
2 ( ) Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
3 ( ) Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
4 ( ) Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
5 ( ) Quase sempre / Sempre

3 – Quando você tentou ter uma relação sexual, com que frequência você conseguiu penetrar sua companheira?

1 ( ) Quase nunca / Nunca
2 ( ) Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
3 ( ) Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
4 ( ) Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
5 ( ) Quase sempre / Sempre

4 – Durante a relação sexual, com que frequência você consegue manter a ereção depois de ter penetrado sua companheira?

0 ( ) Não tentei ter relação sexual
1 ( ) Quase nunca / Nunca
2 ( ) Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
3 ( ) Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
4 ( ) Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
5 ( ) Quase sempre / Sempre

5 – Durante a relação sexual, qual seu grau de dificuldade para manter a ereção até completar a relação sexual?

0 ( ) Não tentei ter relação sexual
1 ( ) Extremamente difícil
2 ( ) Muito difícil
3 ( ) Difícil
4 ( ) Um pouco difícil
5 ( ) Não é difícil

6 – Qual seu grau de confiança de que você pode conseguir manter uma ereção?

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

Apêndice 7. Questionário HAT-QoL

Questionário HAT-QoL*

(HIV/AIDS Targeted Quality of Life)

INSTRUMENTO DE QUALIDADE DE VIDA
DIRECIONADO PARA HIV/AIDS,
TRADUZIDO, ADAPTADO E VALIDADO
PARA PACIENTES HIV NO BRASIL.

*Adaptado de HIV/AIDS-Targeted Quality of Life Instrument
William C. Holmes, M.D., M.S.C.E., 1999.

Este projeto contou com apoio da Bristol Myers Squibb através de um grant educacional sem restrição.

----------Instruções Importantes----------

As perguntas neste questionário buscam entender como está a sua vida em diferentes aspectos. Antes de começar a respondê-las, leia as explicações abaixo para entender melhor como abordar dois tipos de perguntas que você encontrará:

1. Você encontrará algumas perguntas voltadas para suas atividades da rotina diária e do trabalho.

Se você tem um emprego ou ocupação, responda essas perguntas pensando sobre as atividades relacionadas a eles. Se você não tem um emprego ou ocupação, responda essas perguntas pensando sobre as atividades que você geralmente faz na maioria dos dias da semana – por exemplo, tarefas domésticas ou de outra natureza, atividades escolares ou relacionadas ao trabalho voluntário em uma instituição.

2. Você encontrará algumas questões sobre o seu médico.

Se você geralmente é atendido por uma enfermeira ou um assistente do seu médico, responda essas questões pensando nessa pessoa e não no seu médico propriamente dito.

----

1. As perguntas a seguir abordam aspectos relacionados ao seu estado e funcionamento geral nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, fiquei satisfeito com a minha atividade física.	☐	☐	☐	☐	☐
b. Nas últimas 4 semanas, senti-me fisicamente limitado para realizar tarefas domésticas de rotina.	☐	☐	☐	☐	☐
c. Nas últimas 4 semanas, a dor limitou minha capacidade de estar fisicamente ativo		☐			
d. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado com a possibilidade de não ser mais capaz de realizar minhas atividades diárias de rotina/trabalho como antes.		☐			
e. Nas últimas 4 semanas, senti que ter o HIV tem limitado o volume de trabalho que sou capaz de realizar em minhas atividades diárias de rotina/trabalho		☐			
f. Nas últimas 4 semanas, senti-me muito cansado para atividades sociais		☐			

2. As perguntas a seguir abordam aspectos relativos ao seu contentamento com a vida nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, desfrutei a vida		☐			
b. Nas últimas 4 semanas, senti-me no controle da minha vida		☐			
c. Nas últimas 4 semanas, fiquei satisfeito com o meu nível de atividades sociais		☐			
d. Nas últimas 4 semanas, fiquei contente por ter estado tão saudável		☐			

3. As perguntas a seguir abordam suas preocupações com a saúde nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, não fui capaz de viver do jeito que gostaria por estar muito preocupado com a minha saúde		☐			
b. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado com a minha contagem CD4		☐			
c. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado com a minha carga viral		☐			
d. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado, pensando em quando morreria		☐			

4. As perguntas a seguir dizem respeito a suas preocupações com aspectos financeiros nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado com a possibilidade de ter de viver com uma renda determinada		☐			
b. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado se terei como pagar as minhas contas		☐			
c. Nas últimas 4 semanas, tive muito pouco dinheiro para poder cuidar de mim mesmo do jeito que acho correto		☐			

5. As perguntas a seguir abordam como você se sentiu em relação à medicação para o HIV nas últimas 4 semanas:

Você tomou medicação para o HIV nas últimas 4 semanas?

NÃO →→→→→→ Vá para Seção 6

SIM →→→→→→ Continue com a questão 5a

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, tomar meus remédios tem sido um peso		☐			
b. Nas últimas 4 semanas, tomar meus remédios me dificultou levar uma vida normal		☐			
c. Nas últimas 4 semanas, meus remédios têm me causado efeitos colaterais desagradáveis		☐			
d. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado com os efeitos que a minha medicação pode ter sobre o meu corpo		☐			
e. Nas últimas 4 semanas, não tive certeza quanto aos motivos que me levam a tomar os remédios		☐			

6. As perguntas a seguir abordam como você se sentiu por ser HIV positivo nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, me arrependi da forma como levei minha vida antes de saber que tinha o HIV		☐			
b. Nas últimas 4 semanas, fiquei zangado com o comportamento de risco e exposição ao HIV que adotei no passado		☐			

7. As perguntas a seguir dizem respeito a suas preocupações em revelar a doença para os outros nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, limitei o que falo para os outros sobre mim mesmo		☐			
b. Nas últimas 4 semanas, tive medo de contar a outras pessoas que eu tenho HIV		☐			
c. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado que minha família descobrisse que eu tenho HIV		☐			
d. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado que as pessoas do meu trabalho ou que participam de minhas atividades do dia-a-dia descobrissem que eu tenho HIV		☐			
e. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado com a possibilidade de perder minha fonte de renda se outras pessoas descobrirem que eu tenho HIV		☐			

8. As perguntas a seguir abordam como você se sentiu em relação ao seu médico nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, senti que poderia ver meu médico sempre que precisasse ou sentisse necessidade. .		☐			
b. Nas últimas 4 semanas, senti que meu médico me consulta ao tomar decisões sobre o meu tratamento		☐			
c. Nas últimas 4 semanas, senti que meu médico se importa comigo		☐			

9. As perguntas a seguir abordam sua atividade sexual nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, foi difícil ficar sexualmente excitado		☐			
b. Nas últimas 4 semanas, foi difícil chegar ao orgasmo		☐			

Obrigado por completar este questionário.

Se você tiver qualquer dúvida, não hesite em falar com a pessoa que lhe deu o questionário ou com o seu médico.

Mais uma vez, muito obrigado!