

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Fatores influenciando a aderência à terapia endócrina adjuvante no primeiro e no quinto ano de tratamento entre pacientes com câncer de mama em país em desenvolvimento

Antonio Pedro Nicoletti

Porto Alegre, 2023

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Fatores influenciando a aderência à terapia endócrina adjuvante no primeiro e no quinto ano de tratamento entre pacientes com câncer de mama em país em desenvolvimento

Antonio Pedro Nicoletti

Orientadora: Profa. Dra Andréa Pires Souto Damin

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Nicoletti, Antonio Pedro
Fatores influenciando a aderência à terapia
endócrina adjuvante no primeiro e no quinto ano de
tratamento entre pacientes com câncer de mama em país
em desenvolvimento / Antonio Pedro Nicoletti. -- 2023.
74 f.
Orientador: Andréa Pires Souto Damin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Câncer de mama. 2. Tratamento endócrina
adjuvante. 3. Tamoxifeno. 4. Inibidor da Aromatase. 5.
Aderência. I. Souto Damin, Andréa Pires, orient. II.
Titulo.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*It well may be
That we will never meet again
In this lifetime
So, let me say before we part
So much of me
Is made of what I learned from you*

STEPHEN SCHWARTZ

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às mais de quatrocentas pacientes que contribuíram com a construção desse conhecimento e que, em diferentes medidas, fizeram parte da minha formação como mestre e como médico oncologista.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, às quatrocentas e sessenta e três pacientes que dedicaram sua atenção e, sobretudo, seu tempo no desenvolvimento deste trabalho. Sem cada uma delas, nada do que foi tomando forma ao longo dos últimos anos teria sido possível.

Sou imensamente grato, também, à minha família: meus pais, Miguel e Bernardete, que sempre colocaram meus objetivos à frente dos deles. Hoje, com toda humildade, vejo que este esforço não foi em vão. Ele trouxe frutos que, com o tempo, irão se multiplicar. Além deles, minha irmã, Kianne, que compartilhou as angústias inerentes ao árduo caminho da graduação, das residências médicas e da pós-graduação.

Agradeço, também, à Professora Andréa, minha orientadora, que me auxiliou na concretização deste sonho, me acompanhando ao longo de mais de 2 anos. Além dela, minha gratidão aos colegas, professores e demais profissionais do Programa de Pós-Graduação que, de muitas formas, me auxiliaram ao longo do processo.

Aos amigos que trago comigo desde a graduação e que nunca deixaram de estar ao meu lado (e eles sabem quem são) todo meu amor, meu eterno reconhecimento e meu desejo constante de sucesso.

Por fim, gostaria de retribuir todo o apoio, o carinho e o amor que recebi dos meus colegas de residência. Aqui, não cabem nomes, mas cada um deles sabe a importância que desempenhou na minha trajetória como médico residente em Oncologia Clínica e, também, como aluno de pós-graduação (em paralelo à residência).

Este trabalho é, acima de tudo, fruto do apoio incondicional que tive daqueles que me acompanharam.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE QUADROS	10
INTRODUÇÃO	11
REVISÃO DA LITERATURA	13
1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE ARTIGOS	13
2. MAPA CONCEITUAL	14
3. REVISÃO DA LITERATURA - ADERÊNCIA	16
4. REVISÃO DA LITERATURA - QUALIDADE DE VIDA	18
JUSTIFICATIVA	20
HIPÓTESES	21
OBJETIVOS	21
REFERÊNCIAS	22
CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
PERSPECTIVAS	27
ANEXO 1 - Parecer consubstanciado do CEP	28
ANEXO 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido	33
ANEXO 3 - Brief Medication Questionnaire	35
ANEXO 4 - EORTC QLQ-BR23	36
ANEXO 5 - EORTC QLQ-BR23 Scoring Manual	38
ANEXO 6 - Ficha de coleta e armazenamento de dados	40

LISTA DE ABREVIATURAS

BMQ	Brief Medication Questionnaire
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
EUA	Estados Unidos da América
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IA	Inibidores da Aromatase
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
iCDK4/6	Inibidores de Quinase Dependente de Ciclina 4 e 6
HER-2	Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano
LGPD	Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
RE	Receptor de Estrogênio
RP	Receptor de Progesterona
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SERM	Moduladores Seletivos do Receptor Estrogênico
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TAM	Tamoxifeno
TE	Terapia Endócrina
TEA	Terapia Endócrina Adjuvante
WinPEPI	Programs for Epidemiologists for Windows

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Versão preliminar do mapa conceitual	20
Figura 2. Versão final do mapa conceitual	21

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Resultado da busca bibliográfica na base de dados PubMed	18
---	-----------

INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é uma complexa questão de saúde e, hoje em dia, representa o tumor mais comumente diagnosticado no mundo, com cerca de 2,3 milhões de novos casos estimados por ano¹. A incidência é alta entre países desenvolvidos e nações em desenvolvimento: nos Estados Unidos da América (EUA), por exemplo, dados do SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) reportam que há mais de 280.000 novos diagnósticos por ano no país, o que representa 15% dos novos casos de neoplasias malignas entre a população estadunidense². No Brasil, a estimativa do INCA para o triênio 2023-2025 coloca o CM como o tumor mais incidente em todas as regiões brasileiras e o responsável por cerca de 30% dos novos diagnósticos oncológicos na população feminina do país³.

Doença extremamente heterogênea, o CM inicial deve, idealmente, ser tratado de maneira multimodal, com emprego de quimioterapia (neo)adjuvante, cirurgias conservadoras ou radicais, radioterapia, terapia endócrina adjuvante (TEA) e tratamento com drogas alvo, por exemplo. As definições do tipo de manejo empregado e de sua sequência perpassa a avaliação do perfil molecular da doença, que leva em consideração a positividade para receptores hormonais (receptor de estrogênio e progesterona; RE e RP), representando o perfil luminal-*like*⁴; a expressão - em diferentes intensidades - do Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (HER-2)^{5,6}; além da negatividade para esses receptores, representando o perfil mais agressivo da doença: tumores triplo-negativos, em que diversos subtipos estão englobados, como o tumor basoloide e o tumor mesenquimal⁷.

Aos tratamentos pioneiros, como cirurgia, quimioterapia citotóxica e radioterapia, diversas classes de medicações foram agregadas no tratamento da doença em estádios

clínicos I-III: inibidores de HER-2, moduladores seletivos do receptor estrogênico (SERM), como é o caso do tamoxifeno (TAM); inibidores da aromatase (IA) e inibidores de ciclina 4/6 (iCDK4/6). Dentre elas, as medicações globalmente empregadas no cenário adjuvante por meio da TEA são o tamoxifeno (SERM) e os inibidores da aromatase, representados, principalmente, por anastrozol, letrozol e exemestano.

O benefício oncológico da TEA está bem estabelecido: o Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) concluiu que terapia endócrina adjuvante com TAM por 5 anos diminui o risco de recidiva e de morte ao longo de 15 anos de acompanhamento⁸. Os IA também reduzem o risco de recorrência, podendo ser empregados por 5 anos ou por meio de TEA estendida: Letrozol cursa com aumento de 42% em sobrevida livre de doença (SLD), quando comparado ao uso de placebo por 5 anos após os 5 anos protocolares de TEA, conforme reportado no estudo MA.17.

Nos últimos anos, com o emprego de supressão ovariana e com o uso de iCDK4/6, vem havendo grande discussão a respeito de qual a melhor estratégia a ser oferecida a essas pacientes por meio da TEA; entretanto, independente do tipo de medicação empregada, é essencial que as pacientes recebam o tratamento, para que se diminua o risco de recidiva após o tratamento inicial do tumor.

O sucesso do tratamento, entretanto, está alicerçado na correta aderência às medicações por período habitualmente prolongado (de pelo menos 5 anos). Sabe-se que o uso regular destas medicações irá ser reduzido na medida em que o tempo passar. Este estudo buscou avaliar a aderência à terapia endócrina adjuvante em momentos distintos do tratamento: no primeiro e no quinto ano de uso, a fim de gerar hipóteses que possam, ao menos parcialmente, justificar a diminuição na proporção de pacientes adequadamente aderentes ao tratamento.

REVISÃO DA LITERATURA

1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE ARTIGOS

A busca de artigos para a revisão da literatura foi inicialmente realizada pelos autores na plataforma PubMed com as seguintes palavras-chave: “breast cancer”, “tamoxifen”, “aromatase inhibitor”, “adherence”, “quality of life”. A estratégia de busca foi posteriormente expandida para outras bases, como SciELO e LILACS.

Após a pesquisa inicial que resultou na elaboração do projeto de pesquisa aprovado, em 2021 buscou-se a biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, a fim de utilizar os DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings*) para localizar artigos que eventualmente não tivessem sido localizados e agregar novos dados ao trabalho que seria desenvolvido.

Quadro 1. Resultado da busca bibliográfica na base de dados PubMed

Termos MeSH	Artigos Encontrados (2006-2021)
Breast Neoplasms AND Aromatase Inhibitors	7.599
Breast Neoplasms AND Tamoxifen	15.430
Breast Neoplasms AND Quality of Life	5.865
Breast Neoplasms AND Treatment Adherence and Compliance	4.845
Breast Neoplasms AND Tamoxifen AND Letrozole AND Medication Adherence AND Quality of Life	152

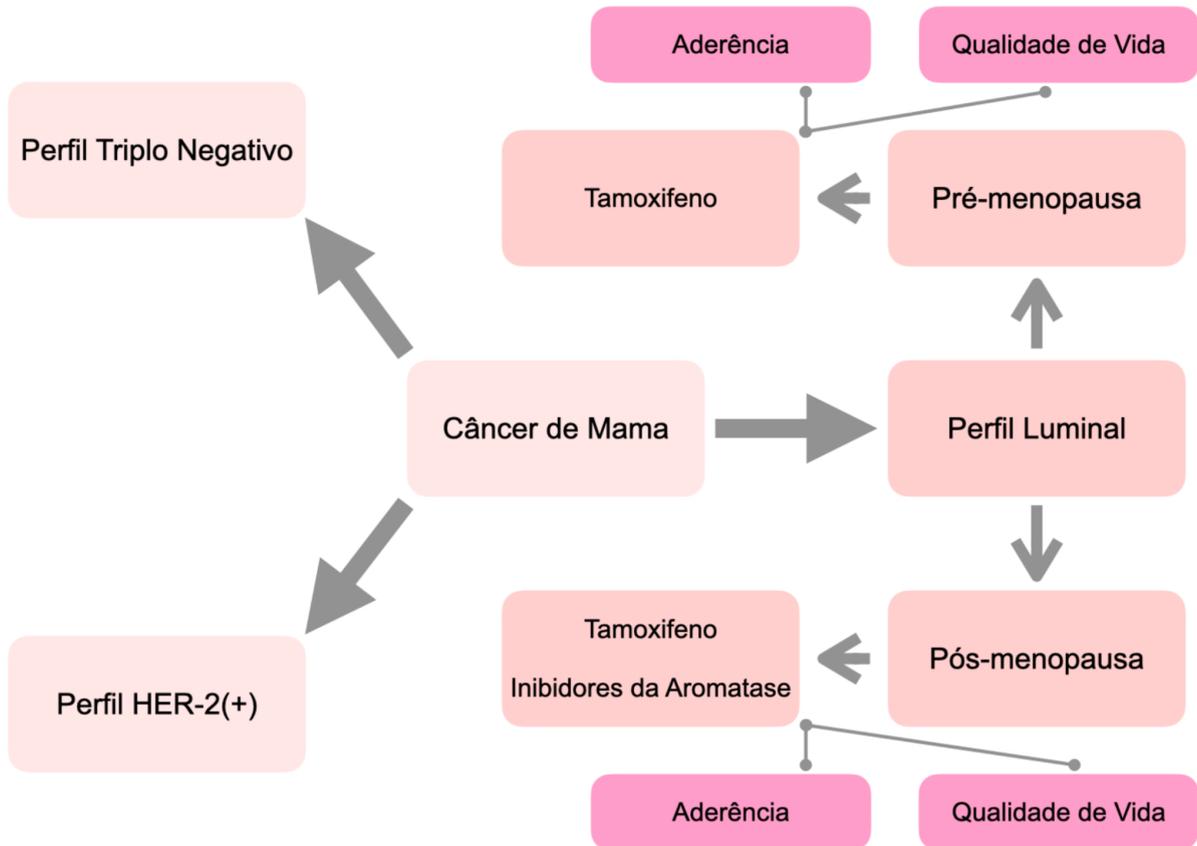
Por meio destas estratégias, pôde-se estabelecer a base de conhecimento que fundamenta a pesquisa. Porém, é essencial pontuar que a oncologia moderna é uma área de conhecimento em constante expansão e que, neste sentido, parte do conhecimento que norteia a assistência clínica e, neste caso, esta pesquisa, advém também de páginas de notícias, apresentações de congressos, sites que disponibilizam ferramentas dinâmicas de dados epidemiológicos (como o SEER), dentre outros

2. MAPA CONCEITUAL

Houve duas versões do mapa conceitual elaboradas pelos autores. Ambas as propostas fazem referência à população em estudo e aos objetivos de estudo, mas é essencial pontuar que as duas figuras exigem comentários complementares por parte dos autores para que sejam plenamente compreendidas.

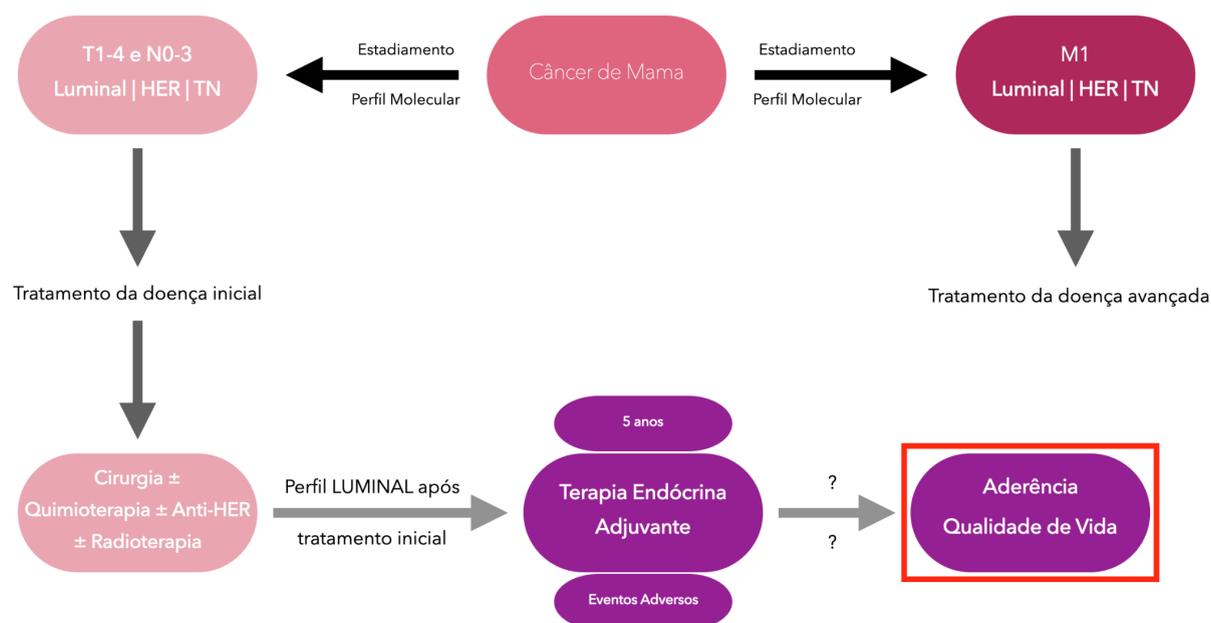
A versão preliminar, que consta no projeto de pesquisa apresentado e aprovado pelo CEP/HCPA entre o final de 2020 e o início de 2021, parte do princípio de que é possível dividir a população com diagnóstico de CM em 3 subpopulações: perfil triplo negativo, perfil HER-2(+) e perfil luminal. As pacientes com perfil luminal são posteriormente subcategorizadas conforme o status da menopausa (pré-menopausa ou pós-menopausa), podendo receber diferentes medicamentos como estratégia de TE adjuvante. Para todas estas pacientes, porém, podem ser avaliadas a aderência ao tratamento e a qualidade de vida. Os quadros em rosa escuro representam os objetivos da pesquisa, que seriam avaliados por meio de questionários específicos de cada um dos temas.

Figura 1. Versão preliminar do mapa conceitual



A versão final do mapa, apresentada em diferentes disciplinas do programa de pós-graduação, parte do diagnóstico do câncer de mama e, por meio do estadiamento e da avaliação do perfil molecular, divide as pacientes em estádios clínicos I a III (T1-4 N0-3) e estágio clínico IV (M1). Após essa divisão, o mapa explora, especificamente, as pacientes candidatas a tratamento da doença inicial (intuito curativo). Após o tratamento inicial, às pacientes com doença de perfil luminal é ofertada Terapia Endócrina Adjuvante, tratamento por pelo menos 5 anos e que cursa com eventos adversos. Em virtude do tempo de tratamento e dos sintomas secundários a ele, é possível que haja piora em qualidade de vida e em aderência às medicações; em paralelo, argumenta-se que as duas variáveis podem estar correlacionadas; ou seja, a eventual piora em qualidade de vida pode justificar falhas em aderência e abandono do tratamento, por exemplo.

Figura 2. Versão final do mapa conceitual



3. REVISÃO DA LITERATURA - ADERÊNCIA

Após o tratamento inicial do câncer de mama e na eventualidade de a paciente ser portadora de um tumor com expressão de receptores hormonais, deve-se ponderar o emprego de terapia endócrina adjuvante (TEA). Os tumores com expressão de estrógeno/progesterona são mais indolentes e, felizmente, estas pacientes representam a maioria da população com câncer de mama: 75-80% de todos os casos^{10,11}. Entretanto, há pelo menos um fator limitante extremamente prevalente que compromete o sucesso desse tratamento: a falta de aderência ao uso das medicações. São reportadas taxas de interrupção do tratamento da ordem de 14% no primeiro ano^{10,11}, que vão se tornando mais expressivas na medida em que a adjuvância prossegue (ao término do quinto ano de TE, até 50% das pacientes não estão recebendo o tratamento^{10,12}).

A análise de Hagen KB et al¹⁰, que inclui 138 mulheres da Noruega com câncer de mama luminal, observou - por meio de questionários e da base de dados de prescrição da Noruega - que a taxa de descontinuação estimada da TE aos 60 meses foi de 38%; entretanto, a suspensão autorreportada do tratamento foi reportada apenas em 7% das

pacientes avaliadas. Nessa análise, o sobrepeso e a obesidade foram correlacionados às maiores taxas de suspensão. Os autores concluíram que o acompanhamento clínico regular, o fornecimento de informação sobre os benefícios do tratamento e a manutenção do índice de massa corporal (IMC) na normalidade poderiam aumentar a aderência à TE.

Diversos fatores, portanto, estão envolvidos na interrupção temporária ou definitiva do tratamento: a dificuldade de suporte social, a carência de informações dos serviços de saúde sobre o tratamento, a polifarmácia, os efeitos colaterais do tratamento, a duração da adjuvância, o IMC, a idade (tanto pacientes menores de 40 anos quanto maiores de 70 anos) e o status da menopausa (especialmente, as pacientes pré-menopausa) são algumas das variáveis que fazem da TEA um tratamento que, apesar de eficaz e seguro, cursa com taxas alarmantes de descontinuação.

Não há um padrão-ouro para a avaliação da aderência ao tratamento, haja vista que os questionários para verificar o correto uso da medicação podem falhar em representar o atual cenário de administração, e a eventual avaliação bioquímica por meio da mensuração dos níveis séricos das drogas ou de seus metabólitos não está validada como parâmetro para utilização na rotina clínica. Dessa forma, torna-se desafiador avaliar a proporção de pacientes que faz uso efetivo da TE.

O grupo de Pistilli et al¹² buscou cruzar duas informações na identificação das taxas de descontinuação do tratamento: o nível sérico da medicação (que, neste caso, era representado por TAM) e a taxa de suspensão do tratamento autorreportada. 1.177 mulheres na pré-menopausa foram avaliadas 1 ano após o início da TE: a análise sérica de TMX identificou 16% (188 pacientes) de pacientes abaixo do valor sérico limite para aderência (definido por TAM Sérico <60 ng/mL), ao passo que a taxa reportada de não-uso

da medicação foi de 12,3%. Mais da metade (55%) das pacientes não-aderentes por meio da análise laboratorial referiram fazer uso regular de TAM.

Apesar de não haver padronização da avaliação sérica das drogas ou de seus metabólitos como ferramenta de análise da aderência, o grupo de Pistilli et al mostrou que a detecção de níveis infraterapêuticos de TAM possui impacto clínico: após seguimento mediano de 24,2 meses a partir da análise sérica da medicação, pacientes não-aderentes por teste bioquímico apresentaram sobrevida livre de doença a distância menor do que aquelas aderentes por meio da análise laboratorial (hazard ratio para doença à distância ou morte 2,31; 95% IC 1,05-5,06; p=0,036). Aos 3 anos de acompanhamento, 89,5% das pacientes estavam livres de recorrência a distância na coorte não-aderente, o que contrasta com 95,4% de pacientes vivas e sem eventos de recorrência na coorte aderente à medicação

4. REVISÃO DA LITERATURA - QUALIDADE DE VIDA

A TEA diminui o risco de recorrência do câncer de mama; entretanto, ela também pode afetar negativamente a qualidade de vida das pacientes expostas a esse tratamento. Essas pacientes, muitas vezes representadas por mulheres jovens, em idade fértil e economicamente ativas, podem desenvolver uma série de sintomas limitantes ocasionados pelo tratamento, o que imprime risco de comprometer a aderência ao tratamento prescrito.

O tamoxifeno, por exemplo, pode levar a alterações de pele, fogachos, leucorreia, além de fadiga, alterações de humor e dor¹³. Esses efeitos são secundários à característica anti-hormonal da medicação, que podem não ser tão limitantes para pacientes em pós-menopausa, por exemplo. Entretanto, para mulheres jovens na pré-menopausa, a

sintomatologia deve representar um aspecto importante nas avaliações periódicas da equipe médica que fornece assistência a estas pacientes.

Os IA, como o Anastrozol, costumam cursar com artralgia¹⁴: a dor articular está presente em até um terço das pacientes, representando um efeito adverso limitante. O grupo de Crew et al¹⁵ buscou avaliar a prevalência do sintoma e identificar fatores de risco associados ao seu desenvolvimento: 200 pacientes preencheram um questionário que avaliou a presença de sintomas articulares iniciados ou agravados após o início do tratamento. As taxas de dor e de rigidez articular foram 47% e 44%, respectivamente. Nessa população, a exposição prévia a taxanos (quimioterapia habitual na (neo)adjuvância) aumentou o risco de desenvolvimento desses sintomas em mais de quatro vezes (*odds ratio* para dor 4,08; 95% IC 1,58-10,57 e *odds ratio* para rigidez 4,76; 95% IC 1,84-12,28).

A partir da premissa de que a TE pode influenciar negativamente a qualidade de vida, um grupo canadense buscou avaliar o impacto do tratamento em mulheres na pós-menopausa em adjuvância com Anastrozol ou Exemestano. 371 pacientes usuárias de Anastrozol e 315 pacientes em adjuvância com Exemestano preencheram um questionário de 56 itens que avalia sintomas relacionados ao tratamento e qualidade de vida antes do tratamento e nos meses 3, 6, 12 e 24 da adjuvância. Houve diferença estatística no relato de sintomas relacionados às medicações na medida em que o acompanhamento foi passando (os sintomas foram surgindo ou se agravando entre a linha de base e os meses de avaliação por meio do questionário). Os dois IA foram igualmente deletérios na qualidade de vida das pacientes e 20% delas haviam descontinuado o uso da TEA aos 24 meses de acompanhamento¹⁶.

A fim de melhorar os sintomas secundários ao tratamento, um ensaio clínico de fase III avaliou o emprego de Duloxetina comparada a placebo para tratamento de artralgia¹⁷.

299 pacientes foram randomizadas (1:1) para Duloxetina ou placebo por 13 semanas e avaliadas por meio de escores de dor articular. Na 12ª semana, o escore das pacientes que receberam Duloxetina melhorou. De maneira subjetiva, o relato de dor, a rigidez e a limitação à funcionalidade melhoraram no grupo alocado à Duloxetina. Sendo assim, a Duloxetina mostrou-se eficaz para a melhora sintomática dessas pacientes; entretanto, a medicação é onerosa e não está contemplada na lista de medicamentos básicos fornecidos pelas Secretarias Municipais de Saúde, atreladas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

É essencial, portanto, compreender a terapia endócrina adjuvante do câncer de mama inicial como um conceito amplo, que certamente diminui o risco de recidiva da doença ao passo que pode comprometer a qualidade de vida dessas pacientes. Por meio de um suporte educacional mais pormenorizado e do melhor manejo dos efeitos deletérios secundários às estratégias de tratamento adjuvante, é possível que se observe melhora nos parâmetros de aderência a tratamentos prolongados.

JUSTIFICATIVA

O câncer de mama é uma das doenças oncológicas mais comuns da prática médica. Por meio da adjuvância com terapia hormonal, pode-se reduzir a taxa de recidiva em 50%; entretanto, a correta aderência é essencial para o sucesso da adjuvância. Há carência de dados que possam descrever qual é a taxa de adesão ao tratamento adjuvante anti-hormonal - ofertado gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Ademais, identificando a não-aderência, pode-se relacioná-la, principalmente, com o surgimento de sintomas adversos e com a piora na qualidade de vida das pacientes, além de ponderar que a presença de comorbidades e de polifarmácia, as características socioeconômicas da paciente e do grupo social em que estão inseridas são parte da equação de leva à aderência e à não-aderência. Para nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que

avaliou a aderência de pacientes brasileiras atendidas no SUS em diferentes momentos do tratamento adjuvante.

HIPÓTESES

Hipótese Nula: as taxas de aderência à Terapia Endócrina adjuvante no câncer de mama inicial não diferem entre o primeiro ano da adjuvância (ano 1) e o último ano da adjuvância convencional (não-estendida) (ano 5); a piora na qualidade de vida secundária às medicações não apresenta impacto nesse cenário.

Hipótese Alternativa: as taxas de aderência à Terapia Endócrina adjuvante no câncer de mama inicial diferem entre o primeiro ano da adjuvância (ano 1) e o último ano da adjuvância convencional (não-estendida) (ano 5); a piora na qualidade de vida secundária às medicações pode justificar parcialmente esse cenário.

OBJETIVOS

Objetivo Primário: avaliar a aderência das paciente com câncer de mama em tratamento anti-hormonal com Tamoxifeno ou Inibidores da Aromatase no primeiro e no quinto ano da adjuvância

Objetivos Secundários:

- 1) avaliar a qualidade de vida das pacientes;
- 2) correlacionar a taxa de aderência à TEA com:
 - 2a) idade ao diagnóstico;
 - 2b) menopausa ao diagnóstico
 - 2c) escolaridade;

- 2d) cor;
- 2e) estado civil;
- 2f) comorbidades;
- 2g) índice de massa corporal;
- 2h) tabagismo atual ou prévio;
- 2i) uso de outras medicações contínuas
- 2j) escores de qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021 Feb 4;71(3):209–49.
2. National Cancer Institute. Female Breast Cancer - Cancer Stat Facts. SEER. 2018. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
3. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
4. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron J, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. BMC Genomics. 2006 Apr 27;7(1).

5. Schettini F, Pascual T, Conte B, Chic N, Brasó-Maristany F, Galván P, et al. HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2020 Mar 1;84:101965. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32000054/>
6. Venetis K, Crimini E, Sajjadi E, Corti C, Guerini-Rocco E, Viale G, et al. HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022 Mar 15;9.
7. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SAW, et al. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2014 Sep 10;21(7):1688–98.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2011 Aug;378(9793):771–84. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163848/>
9. Goss PE. Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007 Oct;105(S1):45–53.
10. Hagen KB, Aas T, Kvaløy JT, Søyland H, Lind R. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: A 5-year prospective study. *The Breast [Internet]*. 2019 Apr 1 [cited 2023 Mar 28];44:52–8.

11. Xu H, Jin F, Zhang X, Wang D, Yu S, Wang A. Adherence status to Adjuvant Endocrine Therapy in Chinese Women with Early Breast Cancer and its influencing factors: A cross-sectional survey. *Cancer Medicine*. 2020 Apr;9(11):3703–13.
12. Pistilli B, Paci A, Ferreira AR, Di Meglio A, Poinignon V, Bardet A, et al. Serum Detection of Nonadherence to Adjuvant Tamoxifen and Breast Cancer Recurrence Risk. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Aug 20;38(24):2762–72.
13. Tamoxifen: Drug Information. Em: UptoDate. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/tamoxifen-drug-information>.
14. Anastrozole: Drug Information. Em: UptoDate Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/anastrozole-drug-information>
15. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, Raptis G, Brafman L, Fuentes D, et al. Prevalence of Joint Symptoms in Postmenopausal Women Taking Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Sep 1;25(25):3877–83.
16. Wagner LI, Zhao F, Goss PE, Chapman JAW, Shepherd LE, Whelan TJ, et al. Patient-reported predictors of early treatment discontinuation: treatment-related symptoms and health-related quality of life among postmenopausal women with primary breast cancer randomized to anastrozole or exemestane on NCIC Clinical Trials Group (CCTG) MA.27 (E1Z03). *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018 Feb 17;169(3):537–48.

17. Henry NL, Unger JM, Schott AF, Fehrenbacher L, Flynn PJ, Prow DM, et al. Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Duloxetine Versus Placebo for Aromatase Inhibitor–Associated Arthralgias in Early-Stage Breast Cancer: SWOG S1202. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Feb 1 [cited 2021 Feb 28];36(4):326–32. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5805479/>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em nossas coortes, a proporção de pacientes que não aderem à TEA é alta desde o início do tratamento, e essa taxa aumenta com o tempo. Em nosso estudo, cerca de um quarto das pacientes tiveram falha de adesão nos primeiros 12 meses de tratamento, mas esse número aumentou para um terço nos últimos 12 meses de TEA visando 5 anos de tratamento com tamoxifeno ou inibidores de aromatase.

Em ambos os subgrupos, o tratamento para comorbidades como DM ou HAS, a polifarmácia e uso de quimioterapia contribuíram para a falta de adesão, mas o índice de massa corporal, a idade avançada e a menopausa foram fatores de risco para baixa adesão apenas na coorte B, na qual maior nível de instrução desempenhou um papel protetor na eventual falha de aderência ao tratamento.

É urgente continuar a desenvolver formas de triar as pacientes quanto à não adesão à TEA; estamos ansiosos para ver novos dados publicados sobre o questionário A-BET e sobre o uso de avaliação sérica de tamoxifeno, inibidores de aromatase ou seus metabólitos para detectar baixa adesão.

Para cada paciente, é imperativo incorporar medidas que possam mitigar o risco de baixa adesão ao tratamento, como educar os pacientes sobre os benefícios do tratamento, gerenciar comorbidades por meio de mudanças no estilo de vida e, dessa forma, reduzindo a polifarmácia e, acima de tudo, detectar e tratar precocemente os efeitos adversos da AET que possam interferir no seu uso.

PERSPECTIVAS

Acreditamos que trabalhos endereçando a avaliação da aderência das pacientes à TEA continuarão sendo publicados em grande número ao longo dos próximos anos. Nossa expectativa é de que, além do classicamente empregado, como o questionário usado em nossa pesquisa, por exemplo, novas ferramentas como a A-BET, desenvolvida especificamente para pacientes com câncer de mama realizando TEA e a avaliação do nível sérico das medicações em uso possam ser incorporados na prática clínica, com boa correlação entre a vida real e os resultados observados.

ANEXO 1 - Parecer consubstanciado do CEP

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Taxas de Aderência à Terapia Endócrina e Qualidade de Vida de Pacientes em Tratamento Adjuvante de Câncer de Mama Inicial

Pesquisador: Andréa Pires Souto Damin

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 40295820.5.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.533.327

Apresentação do Projeto:

Resumo:

O câncer de mama, doença que - conforme estimativa do SEER - acometerá 276.480 mulheres nos Estados Unidos em 2020 (representando cerca de 15% de todos os casos novos de câncer naquele país) e que, no Brasil, estimou-se que seria diagnosticado em 66.280 pessoas ao longo do mesmo ano, vem apresentando uma série de revoluções no seu tratamento - tanto em caráter adjuvante quanto paliativo. No cenário da adjuvância por meio da terapia endócrina, há pelo menos um fator limitante extremamente prevalente que compromete o sucesso desse tratamento: a ausência de aderência. O presente estudo tem por objetivo analisar as pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Oncologia Clínica e de Mastologia em relação às taxas de aderência auto-reportadas no início do tratamento adjuvante (primeiro ano) e ao término do período convencional de uso, ou seja, sem emprego de adjuvância estendida (quinto ano), buscando avaliar se há decréscimo na aderência, conforme reportado na literatura. Ademais, especialmente para as pacientes não-aderentes, buscar variáveis que possam - em parte - justificar esse cenário (escolaridade, estado civil, presença de efeitos adversos e afins).

Metodologia Proposta:

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.533.327

Delineamento do estudo: estudo transversal **População-alvo:** serão incluídas pacientes em acompanhamento nos Ambulatórios de Oncologia Clínica e de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre **Critérios de Inclusão:** pacientes com diagnóstico de câncer de mama inicial subtipo molecular luminal tratado previamente que, no momento, estejam em tratamento com Terapia Endócrina adjuvante com o emprego de Tamoxifeno ou Inibidores da Aromatase. **Coleta de dados:** os dados coletados a partir dos prontuários dos pacientes serão incluídos em uma ficha clínica padronizada. Os dados serão armazenados sob os cuidados da orientadora Dra Andrea Souto Pires Damin por um período de 5 anos e, após, serão destruídos. **Análise de Aderência:** a aderência será avaliada por meio da versão em português do "Brief Medication Questionnaire (BMQ)", ferramenta útil na identificação de pacientes com demanda de assistência ao uso de medicações contínuas validado também para avaliar aderência e barreiras ao correto e regular uso de medicações. O questionário é composto por questionamentos relacionados ao uso de medicações ao longo de quatorze dias, aos efeitos dos medicamentos e às suas características incômodas e às potenciais barreiras para lembrar-se das administrações. A sensibilidade do métodos ultrapassa 80% para avaliação de "não-aderência repetitiva" e "não-aderência ocasional". **Análise de Qualidade de Vida:** a qualidade de vida das pacientes será avaliada por meio da ferramenta QLQ-BR23/Breast, validada em língua portuguesa, desenvolvida por meio do EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer - segmento Quality of Life (Qualidade de Vida). **Tamanho Amostral:** o cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa WinPEPI (Programs for Epidemiologists for Windows) versão 11.65 Considerando o estudo de Xu et al (2020) que avaliou a aderência pelo instrumento de Morisky em 888 pacientes com idade média de 54,52 (27-89) anos de idade e encontrou taxa de não aderência de 5,9% no 1º ano e 22,65% no 5º ano seriam necessárias 209 pacientes e 451 pacientes, respectivamente, com intervalo de confiança de 95%, diferença aceitável de 3% e perda de 10%.

Critério de Inclusão: Pacientes com diagnóstico de câncer de mama inicial subtipo molecular luminal tratado previamente que, no momento, estejam em tratamento com Terapia Endócrina adjuvante com o emprego de Tamoxifeno ou Inibidores da Aromatase.

Critério de Exclusão:

Pacientes com tumores de mama que não expressam receptores hormonais; pacientes masculinos

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Página 02 de 05

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.533.327

com câncer de mama; pacientes metastáticos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a aderência das paciente com câncer de mama em tratamento anti-hormonal com Tamoxifeno ou Inibidores da Aromatase no primeiro e no quinto ano da adjuvância.

Objetivo Secundário:

Correlacionar a taxa de aderência à Terapia Endócrina com idade, escolaridade, raça, estado civil, índice de massa corporal, tabagismo, uso concomitante de outras medicações contínuas;

Avaliar se há relação entre taxa de aderência com recidiva precoce;

Avaliar a qualidade de vida das pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

As pacientes estão sob risco de divulgação de seus dados sigilosos.

Benefícios:

Compreender melhor qual a taxa de aderência à Terapia Endócrina, correlacionado-a a variáveis clínicas e sociais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de Pesquisa vinculado ao PPG em Ciências da Saúde - Ginecologia e Obstetria da UFRGS. Nível mestrado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Lembramos que em razão da recente pandemia de COVID-19 as atividades de recrutamento, triagem e novas inclusões de participantes na instituição, estão temporariamente suspensas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer N.º 4.443.574 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 03/02/2021. Não apresenta novas pendências, no entanto, não localizamos a nova versão de projeto incluindo os esclarecimentos

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.533.327

contidos na carta de resposta às pendências. Em uma próxima modificação do projeto, as mesmas deverão ser incorporadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (projeto versão de 27/10/2020, porém, considerando repostas às pendências e TCLE de 03/02/2021; e, demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 660 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto está cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa (20200626) para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
- d) Deverão ser adicionados relatórios semestrais e um relatório final do projeto no cadastro do mesmo, no Sistema AGHUse Pesquisa.
- e) Eventos adversos deverão ser comunicados de acordo com as orientações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep (Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS). Os desvios de protocolo também deverão ser comunicados em relatórios consolidados, por meio de Notificação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1654851.pdf	03/02/2021 10:37:04		Aceito
Outros	PENDENCIAS.docx	03/02/2021 10:36:53	Antonio Pedro Nicoletti	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Página 04 de 05

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.533.327

Outros	LEI_DADOS.pdf	03/02/2021 10:34:35	Antonio Pedro Nicoletti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	27/10/2020 10:20:17	Andréa Pires Souto Damin	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodePesquisa.docx	27/10/2020 10:19:14	Andréa Pires Souto Damin	Aceito
Folha de Rosto	Rostomama.pdf	27/10/2020 10:18:12	Andréa Pires Souto Damin	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 10 de Fevereiro de 2021

Assinado por:
Têmis Maria Félix
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

ANEXO 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido

Paciente _____

Você está sendo convidada a participar do projeto **Taxas de Aderência à Terapia Endócrina e Qualidade de Vida de Pacientes em Tratamento Adjuvante de Câncer de Mama Inicial - Projeto Número 2020-0626 (AGHUse); CAAE 40295820.5.0000.5327**, uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a taxa de aderência ao uso do tratamento anti hormonal e a qualidade de vida de pacientes como você. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar o convite, sua participação na pesquisa envolverá a concessão de acesso ao seu prontuário eletrônico no HCPA, além de demandar o preenchimento de dois questionários - um que avalia a sua qualidade de vida e outro que avalia a sua aderência à medicação prescrita.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são o de divulgação de dados individuais. Poderá haver desconforto pelo tempo de resposta ao questionário, ou pelo conteúdo das perguntas, que envolvem aspectos de sua vida particular. Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são conhecer ainda mais a população em tratamento e acompanhamento junto ao Ambulatório de Oncologia Clínica do HCPA. A pesquisa, portanto, não trará benefícios diretos a você; porém, poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento,

não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Antonio Pedro Nicoletti, pelo telefone (51) 3359.8335, com a pesquisadora Andréa Pires Souto Damin, pelo telefone (51) 3359.7938 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, pelo telefone (51) 33597640, email cep@hcpa.edu.br ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias (uma para o participante e outra para os pesquisadores)

Nome da Participante da Pesquisa:

Assinatura: _____

Nome do Pesquisador: Antonio Pedro Nicoletti

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

ANEXO 3 - Brief Medication Questionnaire

Rev Saúde Pública 2012;46(2):279-89

289

ANEXO. Versão em português do instrumento Brief Medication Questionnaire.

1) Quais medicações que você usou na ÚLTIMA SEMANA?

Entrevistador: Para cada medicação anote as respostas no quadro abaixo:

Se o entrevistado não souber responder ou se recusar a responder coloque NR

NA ÚLTIMA SEMANA					
a) Nome da medicação e dosagem	b) Quantos dias você tomou esse remédio	c) Quantas vezes por dia você tomou esse remédio	d) Quantos comprimidos você tomou em cada vez	e) Quantas vezes você esqueceu de tomar algum comprimido	f) Como essa medicação funciona para você 1 = Funciona Bem 2 = Funciona Regular 3 = Não funciona bem

2) Alguma das suas medicações causa problemas para você? (0) Não (1) Sim

a) Se o entrevistado respondeu SIM, por favor, liste os nomes das medicações e quanto elas o incomodam

Quanto essa medicação incomodou você?					
Medicação	Muito	Um pouco	Muito pouco	Nunca	De que forma você é incomodado por ela?

3) Agora, citarei uma lista de problemas que as pessoas, às vezes, têm com seus medicamentos.

Quanto é difícil para você:	Muito difícil	Um pouco difícil	Não muito difícil	Comentário (Qual medicamento)
Abrir ou fechar a embalagem				
Ler o que está escrito na embalagem				
Lembrar de tomar todo remédio				
Conseguir o medicamento				
Tomar tantos comprimidos ao mesmo tempo				

Score de problemas encontrados pelo BMQ

DR – REGIME (questões 1a-1e)	1 = sim	0 = não
DR1. O R falhou em listar (espontaneamente) os medicamentos prescritos no relato inicial?	1	0
DR2. O R interrompeu a terapia devido ao atraso na dispensação da medicação ou outro motivo?	1	0
DR3. O R relatou alguma falha de dias ou de doses?	1	0
DR4. O R reduziu ou omitiu doses de algum medicamento?	1	0
DR5. O R tomou alguma dose extra ou medicação a mais do que o prescrito?	1	0
DR6. O R respondeu que “não sabia” a alguma das perguntas?	1	0
DR7. O R se recusou a responder a alguma das questões?	1	0
NOTA: ESCORE ≥ 1 INDICA POTENCIAL NÃO ADESAO soma:		<i>Tregime</i>
CRENÇAS		
DC1. O R relatou “não funciona bem” ou “não sei” na resposta 1g?	1	0
DC2. O R nomeou as medicações que o incomodam?	1	0
NOTA: ESCORE ≥ 1 INDICA RASTREAMENTO POSITIVO PARA BARREIRAS DE CRENÇAS soma:		<i>Tcrencas</i>
RECORDAÇÃO		
DRE1. O R recebe um esquema de múltiplas doses de medicamentos (2 ou mais vezes/dia)?	1	0
DRE2. O R relata “muita dificuldade” ou “alguma dificuldade” em responder a 3c?	1	0
NOTA: ESCORE ≥ 1 INDICA ESCORE POSITIVO PARA BARREIRAS DE RECORDAÇÃO soma:		<i>Trecord</i>

R = respondente NR = não respondente

ANEXO 4 - EORTC QLQ-BR23



EORTC QLQ - BR23

Às vezes os doentes relatam que tem os seguintes sintomas ou problemas. Por favor, indique em que medida sentiu estes sintomas ou problemas durante a semana passada.

Durante a semana passada:	Não	Um pouco	Bastante	Muito
31. Sentiu secura na boca?	1	2	3	4
32. A comida e a bebida souberam-lhe de forma diferente da habitual?	1	2	3	4
33. Os olhos doeram-lhe, picaram ou choraram?	1	2	3	4
34. Caiu-lhe algum cabelo?	1	2	3	4
35. Só responda a esta pergunta se teve quedas de cabelo: Ficou preocupada com as quedas de cabelo?	1	2	3	4
36. Sentiu-se doente ou indisposta?	1	2	3	4
37. Teve afrontamentos?	1	2	3	4
38. Teve dores de cabeça?	1	2	3	4
39. Sentiu-se menos atraente fisicamente devido à doença e ao tratamento ?	1	2	3	4
40. Sentiu-se menos feminina por causa da doença e do tratamento?	1	2	3	4
41. Teve dificuldade em olhar para o seu corpo, nua?	1	2	3	4
42. Sentiu-se pouco satisfeita com o seu corpo?	1	2	3	4
43. Preocupou-se com o seu estado de saúde no futuro?	1	2	3	4

Durante as últimas quatro semanas:	Não	Um pouco	Bastante	Muito
44. Até que ponto sentiu desejo sexual?	1	2	3	4
45. Até que ponto esteve sexualmente activa? (com ou sem relações sexuais)	1	2	3	4
46. Só responda a esta pergunta se esteve sexualmente activa: Até que ponto as relações sexuais deram-lhe prazer?	1	2	3	4

Por favor, passe para a página seguinte

Durante a última semana:

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
47. Teve dores no braço ou no ombro?	1	2	3	4
48. Teve o braço ou a mão inchados?	1	2	3	4
49. Teve dificuldade em levantar o braço ou fazer movimentos laterais com ele?	1	2	3	4
50. Sentiu dores na área da mama afectada?	1	2	3	4
51. A área da mama afectada inchou?	1	2	3	4
52. Sentiu a área da mama afectada muito sensível?	1	2	3	4
53. Teve problemas de pele na área ou à volta da área da mama afectada? (por exemplo, comichão, pele seca, pele a escamar)	1	2	3	4

ANEXO 5 - EORTC QLQ-BR23 Scoring Manual



EORTC QLQ-BR23 Scoring Manual

The **Breast Cancer module** is a supplementary questionnaire module to be employed in conjunction with the QLQ-C30. The QLQ-BR23 incorporates five multi-item scales to assess body image, sexual functioning, systemic therapy side effects, breast symptoms, and arm symptoms. In addition, single items assess sexual enjoyment, future perspective and being upset by hair loss.

The scoring approach for the QLQ-BR23 is identical in principle to that for the function and symptom scales / single items of the QLQ-C30. All scoring information specific to the QLQ-BR23 is presented in Table 1.

Interpretation:

All of the scales and single-item measures range in score from 0 to 100. A high score for the functional scales represents a high/healthy level of functioning, whilst a high score for the symptom scales represents a high level of symptomatology or problems.

Table 1. Scoring the QLQ-BR23

	Scale	Number of items (n)	Item range*	QLQ-BR23 item numbers (I ₁ , I ₂ , ..., I _n)	Reverse scoring items
Symptom scales / items					
Systemic Therapy Side Effects	ST	7	3	31 – 34, 36 - 38	
Upset by Hair Loss	HL	1	3	35	
Arm Symptoms	AS	3	3	47 – 49	
Breast Symptoms	BS	4	3	50 – 53	
Functional scales / items					
Body Image	BI	4	3	39 – 42	
Future Perspective	FU	1	3	43	
Sexual Functioning	SEF	2	3	44, 45	44, 45
Sexual Enjoyment	SEE	1	3	46	46

* “Item range” is the difference between the possible maximum and the minimum response to individual items. All items are scored 1 to 4, giving range = 3.

SEE, sexual enjoyment, is not applicable if item 45 is “not at all.”

HL, upset by hair loss, is not applicable if item 34 is “not at all.”

Principle for scoring

1) Raw score

For each single-item measure, the score of the concerning item corresponds to the raw score.

For each multi-item scale, calculate the average of the corresponding items.

$$Raw\ Score = RS = \left\{ \frac{(I_1 + I_2 + \dots + I_n)}{n} \right\}$$

Take into account that the scoring of questions 44, 45 and 46 must be reversed prior to statistical analysis.

2) Linear Transformation

To obtain the Score S, standardize the raw score to a 0 – 100 range following the appropriate transformation:

$$\text{Functional scales: } S = \left\{ 1 - \frac{(RS-1)}{range} \right\} \times 100$$

$$\text{Symptom scales: } S = \left\{ \frac{(RS-1)}{range} \right\} \times 100$$

For directions on Missing Data or for more detailed information on the Interpretation of Scores, we redirect to the EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (2001).

Reference

Sprangers MAG, Groenvold M, Arraras JI, et al.. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer: Breast Cancer Specific Quality of Life Questionnaire Module: First results from a three-country field study. *J. Clin. Oncol.* 14: 2756-2768, 1996.

This is the revised version of the QLQ-BR23 scoring manual and might slightly differ from the scoring instructions that are presented in the EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (2001). Both versions of the scoring manual will lead to the same outcome. Further questions or remarks regarding the scoring algorithms for the QLQ-BR23 can be directed to the QOL Specialist at the Quality of Life Department of the EORTC.

ANEXO 6 - Ficha de coleta e armazenamento de dados

Coorte: () A () B

Número de registro na pesquisa _____

Cor 1 () branca 2 () parda 3 () negra 4 () amarela 5 () indígena 0 () sem
declaração

Escolaridade 1 () Ensino Fundamental Incompleto 2 () Ensino Fundamental Completo
3 () Ensino Médio Incompleto 4 () Ensino Médio Completo 5 () Ensino Superior Incompleto
6 () Ensino Superior Completo 0 () Nenhum/ignorado

Estado Civil 1 () Solteira 2 () Casada 3 () Divorciada 4 () Viúva 0 () Ignorado

Município 1 () Porto Alegre 0 () Outros

Idade ao Diagnóstico _____ **Status Menopausal** 1 () pré-menopausa 2 () pós-menopausa

Idade atual _____ **Status Menopausal** 1 () pré-menopausa 2 () pós-menopausa

Peso _____ kg **Altura** _____ m **IMC** _____ kg/m²

História familiar positiva para câncer 0 () não 1 () sim

Tabagismo 0 () não 1 () sim 2 () prévio

Diagnóstico prévio de HAS 0 () não 1 () sim

Diagnóstico prévio de DM 0 () não 1 () sim

Diagnóstico prévio de morbidade psiquiátrica 0 () não 1 () sim

Diagnóstico prévio de dislipidemia 0 () não 1 () sim

Demais

comorbidades

Uso de outras medicações contínuas 0 () não 1 () sim **Número de medicações contínuas**

Tipo de TEA 1 () Tamoxifeno 2 () Anastrozol 3 () Letrozol 4 () Exemestano

Histologia 1 () Ductal 2 () Lobular 3 () Outras

cT 1 () T1a 11 () T1b 111 () T1c 2 () T2 3 () T3 4 () T4a 44 () T4b 444 ()
T4c 4444 () T4d

cN 1 () N1 2 () N2 3 () N3 0 () N0

Quimioterapia 1 () Sim - adjuvante 2 () Sim - neoadjuvante 0 () Não

Regime quimioterápico 1 () 1ª geração 2 () 2ª geração 3 () 3ª geração

Modalidade Cirúrgica 1 () Setorectomia 2 () Mastectomia

Radioterapia Adjuvante 1 () Sim 0 () Não

pT 1 () T1a 11 () T1b 111 () T1c 2 () T2 3 () T3 4 () T4a 44 () T4b 444 ()
T4c 4444 () T4d

pN 1 () N1 2 () N2 3 () N3 0 () N0

RE 0 () não 1 () sim

RP 0 () não 1 () sim

HER2 0 () não 1 () sim

Ki67 _____ %

Perfil Molecular 1 () Luminal A-like 2 () Luminal B-like 3 () Luminal-HER

Uso de Trastuzumabe 1 () Sim 0 () Não 9 () Não se aplica

Estadiamento Anatômico 1 () EC I 2 () EC II 3 () EC III

EORTC/Systemic Therapy Side Effects _____ pontos (7-28) Score _____

EORTC/Upset by Hair Loss _____ pontos (1-4) Score _____

EORTC/Arm Symptoms _____ pontos (3-12) Score _____

EORTC/Upset by Hair Loss _____ pontos (4-16) Score _____

EORTC/Body Image _____ pontos (4-16) Score _____

EORTC/Future Perspective _____ pontos (1-4) Score _____

EORTC/Sexual Functioning _____ pontos (2-8) Score _____

EORTC/Sexual Enjoyment _____ pontos (1-4) Score _____

BMQ/Regime 1 () Screen [+] 0 () Screen [-]

BMQ/Crença 1 () Screen [+] 0 () Screen [-]

BMQ/Recordação 1 () Screen [+] 0 () Screen [-]

BMQ número de domínios positivos 1 () 2 () 3 ()

BMQ/Regime 1 () adherence-failure 0 () adherent