



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

REBECA STAHLSCHMIDT

ADESÃO E SINTOMAS URINÁRIOS EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA  
EM TRATAMENTO COM HORMONIOTERAPIA ORAL

*ADHERENCE AND URINARY SYMTOMS IN WOMEN WITH BREAST CANCER  
BEING TREATED WITH ORAL HORMONE THERAPY*

CAMPINAS  
2018

REBECA STAHLSCHMIDT

ADESÃO E SINTOMAS URINÁRIOS EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA  
EM TRATAMENTO COM HORMONIOTERAPIA ORAL

*ADHERENCE AND URINARY SYMTOMS IN WOMEN WITH BREAST CANCER  
BEING TREATED WITH ORAL HORMONE THERAPY*

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos  
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, Área de  
Concentração Pesquisa Clínica

*Dissertation presented to the Faculty of Medical Sciences of the  
University of Campinas as part of the requirements to obtain the  
title of Master in Science, Area of Clinical Research*

ORIENTADOR: PROFA. DRA. PRISCILA GAVA MAZZOLA

COORIENTADOR: PROFA. DRA. CASSIA RAQUEL TEATIN JULIATO

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA  
ALUNA REBECA STAHLSCHMIDT, E ORIENTADA PELA  
PROFA. DRA. PRISCILA GAVA MAZZOLA.

CAMPINAS  
2018

**Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s):** CAPES, 130466/2016-6

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3429-584X>

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

St14a Stahlschmidt, Rebeca, 1991-  
Adesão e sintomas urinários em mulheres com câncer de mama em tratamento com hormonioterapia oral / Rebeca Stahlschmidt. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Priscila Gava Mazzola.

Coorientador: Cassia Raquel Teatin Juliato.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias da mama. 2. Bexiga urinária hiperativa. 3. Qualidade de vida. 4. Adesão à medicação. I. Mazzola, Priscila Gava, 1979-. II. Juliato, Cássia Raquel Teatin, 1975-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

#### Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Adherence and urinary symptoms in women with breast cancer being treated with oral hormone therapy

**Palavras-chave em inglês:**

Breast neoplasms

Urinary bladder, Overactive

Quality of life

Medication adherence

**Área de concentração:** Pesquisa Clínica

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Priscila Gava Mazzola [Orientador]

Fernanda Garanhani de Castro Surita

Cristiane de Cássia Bergamaschi

**Data de defesa:** 10-08-2018

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências Médicas

# **BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**REBECA STAHLSCHMIDT**

---

**ORIENTADOR: PROFA. DRA. PRISCILA GAVA MAZZOLA**

**COORIENTADOR: PROFA. DRA. CASSIA RAQUEL TEATIN JULIATO**

---

## **MEMBROS:**

**1. PROFA. DRA. PRISCILA GAVA MAZZOLA**

**2. PROFA. DRA. FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA**

**3. PROFA. DRA. CRISTIANE DE CASSIA BERGAMASCHI**

---

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – Área de Pesquisa Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

**Data: 10/08/2018**

## DEDICATÓRIA

*Dedico esse trabalho a meus pais Ernani e Érika e ao meu irmão Paulo por me moldarem na pessoa que sou hoje e por continuamente me ensinarem No Caminho.*

*Dedico também às minhas orientadoras Priscila e Cassia por me ensinarem na vida acadêmica o bom trabalho, a ética e o cuidado requeridos na profissão farmacêutica, me fazendo também uma pessoa melhor.*

*Dedico às mulheres com câncer de mama em tratamento no CAISM por se disporem a participar desse estudo e a compartilhar suas experiências comigo. Vocês são mulheres fortes e empenhadas a viverem, um exemplo.*

## AGRADECIMENTOS

*Agradeço primeiramente a Deus pelo amor, cuidado e misericórdia imerecidos.*

*Agradeço meus pais pela paciência e persistência durante esse período de estudos e por me incentivarem a concluir cada etapa.*

*Agradeço ao meu irmão por me motivar na profissão e me ajudar com sua inteligência.*

*Agradeço minha orientadora Priscila pela paciência e direção na academia e na vida fora do trabalho.*

*Agradeço minha coorientadora Cassia por ampliar minha visão e me ajudar quando necessário.*

*Agradeço minhas amigas: Aline, Amanda, Cinthia, Érika, Janaína, Leticia, Louise, Luana e Ludmila pela ajuda no trabalho e também na descontração. Vocês são sensacionais!*

*Agradeço à equipe da farmácia do CAISM por me receberem e me auxiliarem nesse trabalho.*

*Agradeço à equipe do Serviço de Arquivos Médicos pela disponibilização dos prontuários.*

*Obrigada!*

*“E a paz de Deus que excede todo o entendimento guardará a mente e o coração de vocês em Cristo Jesus”. Filipenses 4:7*

## RESUMO

O uso de hormonioterapia oral como tratamento adjuvante em mulheres com câncer de mama tem benefícios provados relacionados com a diminuição de recidivas e metástases, contudo, adesão ao tratamento é essencial para sua eficácia. Apesar da sua conveniência, sintomas urogenitais são comuns em mulheres em hormonioterapia devido à diminuição dos níveis de estrogênio, podendo afetar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dessas mulheres. Identificar a prevalência desses sintomas e sua relação com a adesão ao tratamento pode ajudar na melhor orientação de uso da hormonioterapia com tamoxifeno ou inibidores de aromatase. O tratamento oral do câncer tem como propósito a diminuição de recidiva e mortalidade, com qualidade de vida, e algumas reações adversas ao tratamento podem diminuir a percepção da mulher na sua posição de vida. O objetivo desse estudo é realizar o acompanhamento farmacoterapêutico para verificar adesão, qualidade de vida e sintomas urinários, em mulheres com câncer de mama em tratamento com hormonioterapia. É um estudo corte transversal realizado no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti. Mulheres com câncer de mama em hormonioterapia que foram tratadas nesse hospital e que retiraram seus medicamentos pessoalmente durante o período de coleta de dados de junho a outubro de 2016, que cumpriram com os critérios de inclusão e aceitaram participar desse estudo através da assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido, foram incluídas. As mulheres foram divididas em dois grupos: em tratamento com tamoxifeno, e em tratamento com inibidor de aromatase. Foram aplicados os questionários de Qualidade de Vida (EORTC-QLQ30/BR23) e de eventos urinários (ICIQ-SF/OAB). Adesão ao tratamento foi avaliada pelo método Morisky Green. Foram entrevistadas 58 mulheres: 42 em tratamento com tamoxifeno, e 16 em tratamento com inibidor de aromatase. A média de idade foi de  $58 \pm 12$  anos. Trinta e cinco mulheres (59,0%) apresentaram alguma comorbidade, sendo a hipertensão a mais prevalente. Nove mulheres necessitaram a troca de tratamento de tamoxifeno por anastrozol: três por evento adverso, cinco por progressão da doença e uma após ablação ovariana. Vinte e três mulheres (39,6%) apresentaram sintomas de perda de urina, com escores de 11 a 17 (máximo de 21). A condição global avaliada pelo questionário EORTC-QLQ30 teve uma média superior a 77,0%. Sintomas e eventos adversos avaliados pelo questionário EORTC-BR23 tem médias em torno de 20,0%, com fogacho como o mais comum e com extensão de “muito”. Quarenta e quatro por cento das mulheres eram completamente aderentes ao tratamento. A adesão ao tratamento e



sintomas foram autodeclarados. Nesse estudo observou-se uma grande quantidade de mulheres com sintomas de perda de urina dentro da amostra, mas que apresentaram bons resultados de qualidade de vida e menos da metade estiveram completamente aderidas ao tratamento.

Palavras-chave: Neoplasias de Mama; Bexiga Urinária Hiperativa; Qualidade de Vida; Adesão à Medicação

## ABSTRACT

The use of oral hormone therapy as adjuvant treatment in women with breast cancer has proven benefits relating to decrease in relapse and metastasis, however treatment adherence is essential to its effectiveness. Despite its convenience, genitourinary symptoms are common in hormone therapy patients due to decreased levels of estrogen, affecting adherence to treatment and quality of life of these women. Identifying these symptoms prevalence and its relation to treatment adherence would allow a better orientation as to use of hormone therapy with tamoxifen and aromatase inhibitors. The endpoint of oral hormone therapy is the decrease of recurrence and mortality, with quality of life, and some adverse reactions to the treatment can diminish how the woman sees her position in life. The objective of this study is to perform pharmaceutical follow-up to evaluate adherence, quality of life and urinary events, in women with breast cancer using hormone therapy. This was a cross sectional study at Women's Hospital Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti. Women with breast cancer using hormone therapy that were treated at this hospital and picked up their medication in person during the data collection period from June to October 2016, fulfill the inclusion criteria and accept to participate in the study by signing the consent form, were included. Women were divided into two groups: treated with tamoxifen and treated with aromatase inhibitor. Quality of life (EORTC-QLQ30/BR23) and urinary events (ICIQ-SF/OAB) questionnaires were applied. Treatment adherence was evaluated by Morisky Green method. Were interviewed 58 women: 42 being treated with tamoxifen and 16 with aromatase inhibitor. Average age was  $58 \pm 12$  years. Thirty-five women (59.0%) had some comorbidity, hypertension being the most prevalent. Nine women had switch in therapy from tamoxifen to anastrozole: three due to adverse events, five due to disease progression and one after ovarian ablation. For the overactive bladder and urinary incontinence, twenty-three women (39.6%) presented with scores of 11-17 (maximum score of 21). Women's global condition evaluated by the questionnaire EORTC-QLQ30 had an average above 77.0%. Symptoms and adverse events evaluated by the questionnaire EORTC-BR23 have averages around 20.0%, with hot flashes being the most common and with an extent of "very much". Forty-four point eight percent were completely adherent to the treatment. Adhesion to treatment and symptoms are all self-proclaimed. In this study it was possible to observe a great number of women within the sample with urinary incontinence, however they have good quality of life scores and less than half were completely adherent to treatment.

Keywords: Breast Cancer; Overactive Bladder; Quality of Life; Medication Adherence

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Escalas EORTC-QLQ30 .....	32
Quadro 2: Escalas EORTC-BR23 .....	33
Tabela 1.1: Demographic data divided by treatment .....	44
Tabela 2.1: Comparison of adherence (n=32) of both treatments and age, duration of treatment, schooling, number of concomitant drugs and quality of life domains.....	45
Tabela 3.1: Quality of life and adverse events comparison between tamoxifen and aromatase inhibitor in women with breast cancer.....	46
Tabela 1.2: Demographic data divided by treatment.....	55
Tabela 2.2: Symptoms and questionnaires divided by type of treatment.....	56

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IARC: Agência Internacional de Pesquisa em Câncer

INCA: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

OMS: Organização Mundial de Saúde

NST: *Invasive carcinoma of No Special Type* (Carcinoma de Mama invasivo de tipo não específico)

HER2: *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*

SUS: Sistema Único de Saúde

CAISM: Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher/Hospital da Mulher Professor Doutor José Aristodemo Pinotti

IA: Inibidor de Aromatase

DCIS: *Ductal Carcinoma In Situ*

ASCO: *American Society of Clinical Oncology* (Sociedade Americana de Oncologia Clínica)

PWDT: *Pharmacist's Workup of Drug Therapy*

PFT: Problema Farmacoterapêutico

SGM: Síndrome Genitourinária da Menopausa

ICS: *International Continence Society* (Sociedade Internacional de Continência)

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

IMC: Índice de Massa Corporal

ICIQ-SF: *International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form*

ICIQ-OAB: *International Consultation on Incontinence Questionnaire Overactive Bladder*

EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire*

EORTC QLQ-BR23: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Module*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>17</b>
2.1 Câncer de mama .....	17
2.2 Hormonioterapia oral .....	20
2.3 Acompanhamento Farmacoterapêutico .....	22
2.4 Adesão ao tratamento .....	23
2.5 Eventos Adversos e Qualidade de Vida .....	24
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
3.1 Objetivo Geral .....	27
3.2 Objetivos Específicos .....	27
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>28</b>
4.1 Desenho do estudo.....	28
4.2 Local do estudo .....	28
4.3 Seleção dos sujeitos .....	28
4.4 Variáveis .....	28
4.5 Instrumentos para coleta de dados.....	30
4.6 Coleta de dados .....	33
4.7 Métodos estatísticos .....	33
4.8 Aspectos Éticos .....	34
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>35</b>
5.1 Artigo 1 - Adherence and quality of life in women with breast cancer being treated with oral hormone therapy .....	35
5.2 Artigo 2 - Overactive bladder and urinary incontinence in women with breast cancer being treated with oral hormone therapy.....	47
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>57</b>
<b>7. CONCLUSÕES</b> .....	<b>61</b>
<b>8. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>62</b>
<b>9. ANEXOS</b> .....	<b>66</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A hormonioterapia oral é um tratamento amplamente utilizado como adjuvante no tratamento do câncer de mama, visando a diminuição da concentração de estrógeno, com comprovados benefícios em relação a diminuição de metástases e recidivas. Os dois mecanismos mais comuns são: modulador seletivo de receptor de estrógeno (tamoxifeno), e inibidor de aromatase (anastrozol) (1). É um tratamento de alta conveniência, administrado por via oral, um comprimido ao dia, e com menos eventos adversos que as outras terapias comumente utilizadas, como quimioterapia e radioterapia. No entanto, tem duração indicada por 5 anos.

Além do tempo estendido de tratamento, podem ocorrer alguns eventos adversos devidos à diminuição dos níveis séricos de estrógeno, o que compromete a adesão completa a esse tratamento. Entre os eventos adversos mais comuns estão fogachos e a Síndrome Genitourinária da Menopausa (SGM). Sintomas da SGM, como atrofia vaginal, secura vaginal, perda de urina e bexiga hiperativa, necessitam de uma atenção no manejo (2).

Existem poucos estudos sobre os sintomas urinários em mulheres com câncer de mama em tratamento com hormonioterapia oral, ressaltando a importância da identificação da prevalência e da gravidade desses nessa população (3). A avaliação da adesão e da qualidade de vida dessas mulheres também pode ajudar a entender como elas veem a doença e o tratamento, e o que as impede de seguir a posologia corretamente, visando sempre a segurança e a eficácia do tratamento (4).

Esse estudo foi realizado em um centro especializado em saúde da Mulher, o Hospital Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti (CAISM-UNICAMP). O protocolo do hospital para o câncer de mama é o tratamento com tamoxifeno para as mulheres pré menopausa, e pós menopausa, com inibidor de aromatase, o mais comum é o anastrozol. Como há alguns anos o tamoxifeno tinha o custo muito menor que o anastrozol, esse estudo entrevistou mais mulheres em tratamento com tamoxifeno do que anastrozol, e o tempo de tratamento com tamoxifeno, então, é maior do que o com anastrozol.

Esse trabalho conta com dois artigos no tópico de resultados, sendo que os artigos se encontram no formato das revistas a que foram submetidos:

Artigo 1: *“Adherence and quality of life in women with breast cancer being treated with oral hormone therapy*

Artigo 2: *“Urinary incontinence and overactive bladder symptoms in women with breast cancer being treated with oral hormone therapy”*

Desta forma, algumas informações que constam em um capítulo poderão ser repetidas nos capítulos seguintes, assim como na discussão e na conclusão. As referências encontram-se ao final de cada capítulo, formatadas de acordo com as normas das revistas científicas em que os artigos foram/serão submetidos. Ao final do trabalho, há uma lista de referências da introdução e discussão.



## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Câncer de mama

O número de casos de câncer de mama vem aumentando gradativamente. Estima-se que quatorze milhões de casos de câncer foram estimados em 2012 no mundo todo e a previsão é de que esse número aumentaria para cerca de 32 milhões em 2017. Os cinco tipos de câncer mais frequentes, baseado em números totais de doença, são, em ordem decrescente: pulmão, mama, colo/reto, próstata e estômago, segundo os dados da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (5).

Desta forma, o câncer de mama é a segunda causa de câncer mais comum, a mais frequente, e a com maior mortalidade entre as mulheres. É comum tanto em regiões mais desenvolvidas quanto em desenvolvimento, com uma taxa um pouco maior em regiões desenvolvidas. O projeto GLOBOCAN 2012 foi uma iniciativa internacional que se baseia nos dados da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, sobre cânceres mais prevalentes em adultos, de 184 países, estimando sua incidência, mortalidade e prevalência em 2012 e nos cinco anos subsequentes.

Essa estimativa previu, para o Brasil, 1.079.277 casos de câncer (excluindo os de pele não melanoma) até 2017. Em 2012 esse número foi de 437.592. Para os casos de câncer de mama, o valor estimado para 2012 foi de 67.316 casos, e para 2017, 244.772 casos (5).

O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) se baseou nesse projeto e a previsão de incidência do câncer de mama no Brasil para 2016 foi de 57.960 casos novos. Esse tipo de câncer é responsável por 25% de todos os tipos de cânceres em mulheres, e 43% dos novos casos ocorreram nos países da Europa e América do Norte (6). A figura 1 mostra as estimativas de casos novos de câncer para o ano de 2018 no Brasil (7).

As recomendações do INCA para detecção precoce do câncer de mama incluem a realização de exames mamográficos a cada dois anos para mulheres de 50 a 69 anos. Para outras faixas etárias, é necessário o acompanhamento personalizado baseado em histórico pessoal e familiar e fatores de risco (8).

Os fatores de risco são não modificáveis ou modificáveis. Entre os não modificáveis estão a idade, principalmente, fatores hereditários e fatores associados ao ciclo reprodutivo. Já os modificáveis são os relacionados à massa corpórea e gordura corporal, alimentação e realização de atividade física. Medidas de prevenção associadas

a esses riscos modificáveis, podem diminuir em até 28% o risco da mulher ter câncer de mama (9). A prática de exercícios físicos regularmente, o controle da alimentação e amamentação são fatores protetores contra o câncer de mama (10).

Estimativas para o ano de 2018 das taxas brutas e ajustadas<sup>a</sup> de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária\*

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos											
	Homens						Mulheres					
	Estados			Capitais			Estados			Capitais		
	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada
Próstata	68.220	66,12	67,82	15.720	70,76	66,31	-	-	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	-	-	59.700	56,33	51,29	19.920	80,33	63,98
Colo do Útero	-	-	-	-	-	-	16.370	15,43	17,11	4.620	18,66	17,58
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	18,16	16,97	4.520	20,33	21,05	12.530	11,81	9,22	3.710	15,06	11,44
Côlon e Reto	17.380	16,83	20,03	5.630	25,34	25,16	18.980	17,90	18,40	6.820	27,49	20,84
Estômago	13.540	13,11	14,98	3.240	14,55	10,95	7.750	7,32	5,96	2.210	8,92	5,34
Cavidade Oral	11.200	10,86	11,22	2.770	12,38	12,03	3.500	3,28	2,86	1.010	3,89	2,80
Laringe	6.390	6,17	6,31	1.540	6,86	8,44	1.280	1,20	0,96	420	1,30	0,92
Bexiga	6.690	6,43	7,79	1.920	8,59	9,20	2.790	2,63	2,21	890	3,42	2,61
Esôfago	8.240	7,99	6,73	1.450	6,46	7,04	2.550	2,38	1,67	540	1,85	1,38
Ovário	-	-	-	-	-	-	6.150	5,79	4,80	2.140	8,46	6,54
Linfoma de Hodgkin	1.480	1,43	1,14	550	2,19	1,93	1.050	0,96	0,92	400	1,33	1,19
Linfoma não Hodgkin	5.370	5,19	5,42	1.480	6,59	6,81	4.810	4,55	4,19	1.520	6,10	5,44
Glândula Tireoide	1.570	1,49	1,50	500	1,87	1,76	8.040	7,57	5,88	2.490	10,01	7,02
Sistema Nervoso Central	5.810	5,62	5,49	1.340	6,10	6,55	5.510	5,17	5,17	1.400	5,63	4,70
Leucemias	5.940	5,75	5,51	1.480	6,69	6,58	4.860	4,56	4,29	1.190	4,72	4,59
Corpo do Útero	-	-	-	-	-	-	6.600	6,22	5,44	2.370	9,46	7,46
Pele Melanoma	2.920	2,82	2,69	800	3,34	3,31	3.340	3,16	2,15	880	3,42	2,74
Outras Localizações	41.480	40,17	35,26	9.470	42,62	43,45	36.230	34,17	29,04	8.920	36,00	28,39
Todas as Neoplasias, exceto Pele não Melanoma	214.970	208,32	217,27	52.410	235,91	226,91	202.040	190,61	191,78	61.450	247,95	199,05
Pele não Melanoma	85.170	82,53	-	17.020	76,60	-	80.410	75,84	-	17.230	69,60	-
Todas as Neoplasias Malignas	300.140	290,86	-	69.430	312,52	-	282.450	266,47	-	78.680	317,47	-
Todas as Neoplasias Malignas Corrigidas para Sub-Registro	324.580	314,55	-	-	-	-	310.300	292,74	-	-	-	-

\*População padrão mundial (1960). / \*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1: Estimativas do Instituto Nacional de Cancer para 2018 no Brasil

Carcinomas de mama variam em relação a morfologias e características histopatológicas, o que afeta respostas ao seu tratamento e prognóstico. A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma atualização da classificação dos cânceres de mama em 2013, que divide os tipos em: Carcinoma de Mama invasivo de tipo não específico (NST) e lesões pré cancerosas (carcinoma ductal *in situ* e neoplasias lobulares). Cerca de 80% são do tipo carcinoma ductal *in situ*. Dentre os NSTs, existem vários subtipos que são classificados de acordo com as características morfológicas, clínicas, epidemiológicas e moleculares (11).

Para realizar um prognóstico, os fatores que irão determinar o estadiamento da doença são: T – tamanho do tumor, N - acometimento axilar de linfonodos, e M -

metástase à distância. De acordo com os níveis de cada fator, o estadiamento se dá em I, doença em fase inicial, até IV, câncer metastático (12). Levando em conta o estadiamento, detecção de receptor de estrógeno ou progesterona, superexpressão de HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*), idade, estado menopausal, comorbidade, estado de saúde geral da mulher, é sugerido o tratamento. O tratamento pode ser dividido em local ou sistêmico. O local envolve cirurgia conservadora ou mastectomia (reconstrução sempre deve ser considerada) e radioterapia; o sistêmico inclui quimioterapia, hormonioterapia (para mulheres com receptores hormonais positivos) e terapia biológica (para superexpressão de HER2).

Para carcinomas invasivos sugere-se cirurgia seguida de quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia adjuvante, sendo que as posologias e duração de tratamento são determinadas pelas características da mulher, conduta médica e protocolos estabelecidos pelo hospital. Em casos de tumores maiores, pode-se considerar a terapia inicial (neoadjuvante) com quimioterapia ou mesmo hormonioterapia, que depois de avaliada a resposta, segue com tratamento local com cirurgia e/ou radioterapia. Na doença inicial, o tratamento tem caráter curativo, enquanto em estádios mais avançados, o que se busca é aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida convivendo com a doença (11, 13).

Após a cirurgia, quimioterapia e radioterapia, a escolha do tratamento adjuvante é determinada pelo risco de recidiva da doença, se o tumor expressa receptores de estrógeno e pelo estado menopausal (pré ou pós-menopausa). Sendo o tumor primário e tendo positividade para receptores de estrógeno, muitas das terapias envolvem manipulação hormonal, como o uso de modulador de receptor de estrógeno (tamoxifeno), ou diminuição da concentração de estrógeno no organismo (inibidores de aromatase) (14, 15).

Existe também a opção do tratamento neoadjuvante, que pode ser com quimioterapia, hormonioterapia ou imunoterapia, em que esse tratamento é realizado antes de uma intervenção cirúrgica. Ainda são poucos os casos que a neoadjuvância é aplicada e não existem estudos de longo prazo que confirmem o aumento da sobrevida das mulheres que realizam esse tratamento, mas é um passo em direção à terapia personalizada (16).

O Ministério da Saúde do Brasil instituiu a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), através da Portaria nº 874, de 16 de Maio de

2013, que prevê o diagnóstico, determinação da extensão da doença, tratamento e acompanhamento das pessoas com câncer. O Hospital da Mulher Dr. José Aristodemo Pinotti, CAISM/UNICAMP é um dos centros capacitados e de referência para a realização de todos esses passos, local onde foi realizado o estudo.

## 2.2 Hormonioterapia oral

Cerca de 70 a 80% dos cânceres de mama são hormônio dependentes do estrógeno e progesterona, tendo mais receptores nas superfícies celulares. O estrógeno tem papel importante no câncer de mama, já que ao se ligar aos receptores das células dos tumor, ativam cascatas de reações para promover a multiplicação celular (17).

Com relação à hormonioterapia, dois tipos de mecanismo de ação são os mais utilizados: modulador de receptor de estrógeno e inibidor de aromatase (IA). O tamoxifeno é um agente antineoplásico não esteroide com propriedades antiestrogênicas, que compete com o estrógeno por sítios de ligação em tecido mamário ou outros tecidos que contenham esses receptores, formando assim um complexo com receptores, o que diminui a síntese de DNA e os efeitos do estrógeno. É um agente citostático, fazendo com que as células fiquem estagnadas em G0 ou G1. Esse medicamento é indicado para tratamento de câncer de mama metastático e/ou adjuvante no tratamento após cirurgia e radioterapia. Ele diminui o risco de câncer de mama em mulheres de alto risco e em mulheres com carcinoma ductal in situ (DCIS) após cirurgia e radioterapia (18).

O tempo de tratamento com tamoxifeno é de 5 anos. Uma revisão da diretriz da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) mostrou que o tratamento por mais de 5 anos de tamoxifeno, ou de 2-3 anos com inibidor de aromatase, por mulheres pós menopausa, diminuiu a recorrência de câncer de mama e câncer contralateral (1). A posologia indicada é um comprimido de 20mg, uma vez ao dia. Caso ocorra esquecimento da dose, só deve ser administrado se faltar mais de 12 horas para a próxima dose. Caso contrário, será omitida a dose esquecida e deve-se retornar o tratamento como proposto. Não há necessidade de ajuste de dose para mulheres com doenças hepáticas ou renais.

Tamoxifeno pode ser administrado com ou sem alimentos, juntamente com água. O uso é contraindicado em mulheres grávidas. É bem absorvido e distribuído principalmente para tecidos ricos em receptores de estrógeno, como útero, tecido endometrial e mamário, tem 99% de ligação a proteínas plasmáticas. O metabolismo é hepático pelas enzimas CYP2D6 e CYP3A4/5 no metabólito endoxifeno e 4-hidroxi-tamoxifeno, ambos de 30 a 100 vezes mais potentes que o tamoxifeno. A meia vida de eliminação é de cinco

a sete dias, com pico plasmático em cinco horas após administração, e eliminação preferencialmente pelas fezes (26%-51%) e pela urina (9%-13%). As principais interações envolvem indutores/inibidores e extratos das enzimas hepáticas CYP2D6 e CYP3A4/5 e não deve ser administrado com antagonistas de vitamina K (varfarina) e tratamentos com inibidores seletivos de recaptção de serotonina deve ser com inibidores de CYP2D6 fracos, como venlafaxina, citalopram e escitalopram (18, 19).

A maior parte dos eventos adversos ao tratamento com tamoxifeno é devida à ação antiestrogênica: ondas de calor, prurido vulvar e sintomas urinogenitais. Como eventos relacionados ao mecanismo de ação, sangramento vaginal e espessamento endometrial podem ocorrer. Alguns eventos adversos gerais incluem: erupção cutânea, intolerância gastrointestinal, tontura, retenção de líquido e alopecia (20).

Os inibidores de aromatase também são indicados para tumores de mama com positividade para receptor de estrógeno, com o mecanismo de ação de inibição da enzima aromatase, que é responsável pela conversão periférica de andrógenos a estrógenos, diminuindo a concentração de estrógeno no plasma. Os principais eventos adversos incluem: eventos musculoesqueléticos, hipertensão, secura vaginal e sintomas vasomotores (21). O tempo de tratamento recomendado é por pelo menos 5 anos e pode ser inicial, sequencial ou estendido, podendo ser usado, também, após 2 ou 3 anos de tratamento com tamoxifeno. Em comparação com o uso de tamoxifeno como monoterapia, o tratamento complementar ou monoterapia com inibidores de aromatase aumentou a sobrevivência sem a doença e diminuiu o risco de recorrência (1).

Os inibidores de aromatase estão como novos medicamentos de escolha para o tratamento de mulheres com câncer de mama pós menopausa no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Hospital Professor Dr. José Aristodemo Pinotti (CAISM). Devido ao alto custo, o tamoxifeno ainda é o mais utilizado, somente os novos casos sendo indicados para o tratamento com IA. O Anastrozol é o inibidor de aromatase mais utilizado no CAISM, sendo as outras opções, Examestano e Letrozol, pouco utilizadas. Sua posologia indicada é um comprimido de 1mg, uma vez ao dia, para mulheres pós menopausa. O uso é contraindicado em mulheres grávidas e lactentes. Caso ocorra esquecimento da dose, só deve ser administrado se faltar mais de 12 horas para a próxima dose. Caso contrário, será omitida a dose esquecida e deve-se retornar o tratamento como proposto. Não há necessidade de ajuste de dose para mulheres com doenças hepáticas ou renais. Pode ser administrado com ou sem alimentos, juntamente com água. É bem

absorvido, sem diminuição da absorção quando administrado com alimento, tem 40% de ligação a proteínas plasmáticas.

O metabolismo é principalmente hepático pelas vias de N-dealquilação, hidroxilação e glucoronidação. O principal metabólito é o triazol, que é inativo. A meia vida de eliminação é de 50 horas, com pico plasmático em duas horas após administração sem alimento, e de cinco horas com alimento, e eliminação preferencialmente pelas fezes e pela urina (~10%, principalmente de metabólitos). Após 24 horas da administração ocorre diminuição em 70% de estradiol e 80% após duas semanas de uso, e a duração da diminuição de estradiol é de seis dias. As interações contraindicadas envolvem derivados de estrógeno, por diminuírem o efeito do anastrozol (18, 21, 22).

No CAISM o protocolo é prescrever anastrozol para mulheres na pós menopausa, por cinco anos. Exceto em casos de alergias ou contraindicações à esse medicamento, sendo indicado o tamoxifeno. Em função de custos, o tamoxifeno era a primeira escolha, por isso ainda há um maior número de mulheres em tratamento com tamoxifeno do que anastrozol. Em casos de mulheres pré menopausa, o tamoxifeno é indicado, devido ao mecanismo de ação nos receptores hormonais. Caso haja mudança no estado menopausal, seja por ooforectomia ou por conta do tratamento, pode ser considerada a troca para anastrozol.

Como o tamoxifeno e os inibidores de aromatase são medicamentos de uso oral, são considerados como tratamento de alta conveniência à mulher, mas ainda assim existe um grande número de mulheres que deixam de fazer uso do medicamento por apresentarem eventos adversos e piora na qualidade de vida. A atuação do farmacêutico nesses casos é muito importante, já que incentiva a mulher a usar corretamente o medicamento e intervém em situações de não adesão além de ajudar na prevenção de possíveis eventos adversos. Auxilia também ao explicar as possíveis reações e desconfortos causados pelo medicamento ao mesmo tempo que pode auxiliar no sucesso do tratamento. O profissional farmacêutico tem um papel evidente de educação e avaliação da terapia para um uso correto do medicamento, já que detêm conhecimento da terapia (23).

### 2.3 Acompanhamento Farmacoterapêutico

Em 1990, Hepler e Strand definiram a prática da Atenção Farmacêutica como sendo a provisão responsável do tratamento farmacológico com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente (24). A Atenção Farmacêutica é compreendida pela dispensação clínica de medicamentos e o

acompanhamento farmacoterapêutico, que é o processo de uso dos medicamentos e a sua implicação na saúde do paciente. Na dispensação clínica de medicamento, o farmacêutico avalia o modo de uso da terapia, disponibiliza o medicamento e informa sobre o uso correto da medicação (25).

Um dos métodos de acompanhamento farmacoterapêutico é o PWDT (*Pharmacist's Workup of Drug Therapy*), também chamado de Método de Minnessota, o qual foi desenvolvido em 1988 e consiste em seis etapas interrelacionadas: (1) estabelecer um banco de dados para cada paciente; (2) identificar pacientes específicos e seus problemas farmacoterapêuticos (PFTs); (3) descrever os resultados terapêuticos desejados; (4) listar todas as alternativas terapêuticas que possam produzir os resultados desejados; (5) selecionar as recomendações sobre os medicamentos que provavelmente levarão aos resultados esperados; e (6) estabelecer um plano de monitorização da farmacoterapia (26).

Um Problema Farmacoterapêutico (PFT) é definido como qualquer evento indesejável vivenciado pelo paciente que envolva, ou que seja suspeito de envolver, a terapia medicamentosa e que interfira nos objetivos desejados da terapia. De acordo com o método PWDT, os PFTs estão categorizados em: necessidade, efetividade, segurança e adesão (27). O farmacêutico pode, através de conversas com a mulher, intervir na identificação, resolução e prevenção desses PFTs, incentivando a mulher a tomar decisões corretas a respeito da sua própria saúde (28, 29).

#### 2.4 Adesão ao tratamento

A hormonioterapia oral para o tratamento de câncer de mama é cada vez mais usada, sendo necessário o incentivo de práticas seguras de prescrição, dispensação, administração e monitoramento do uso desses medicamentos, a fim de prevenir erros evitáveis (30).

Para um tratamento eficiente, é necessário que a mulher tenha alta adesão. Caso contrário, o sucesso da terapia fica comprometido (31, 32). Quando a mulher é devidamente informada, o sucesso da terapia oral aumenta, pois, a informação promove maior segurança, uso da dose correta, adesão ao plano de tratamento, avaliação cuidadosa de eventos adversos e toxicidades e maior autocuidado (33, 34).

Existem vários métodos de medir a adesão ao tratamento medicamentoso, de forma direta ou indireta. As formas diretas incluem a observação do paciente administrar a medicação e a medida dos níveis séricos do ativo ou seus metabólitos. As maneiras indiretas incluem a contagem de medicamentos restantes no blister ou recipiente do

medicamento, depois de um certo período. Quando não há comprimidos restantes, a adesão foi completa para aquele período dispensado. Questionários também são formas indiretas de avaliação, como o questionário de Morisky-Green, que possui quatro perguntas sim ou não. Essas perguntas visam identificar se o entrevistado esqueceu de tomar o medicamento em questão, e se deixou de tomar o medicamento por se achar curado ou por ter tido eventos adversos (35, 36).

As taxas de adesão à hormonioterapia oral medidas por estudos até agora, variam de 41% a 72% (4). Essas taxas variam de acordo com o método de avaliação, tempo de acompanhamento e regiões do mundo. Como há variação na metodologia, é difícil estabelecer um padrão de medição e comparação (37).

É importante que seja verificada a causa da não adesão para que haja uma intervenção eficiente, seja por parte da equipe médica, em casos de eventos adversos, ou da equipe multidisciplinar, quando há esquecimento ou fatores emocionais relacionados à doença e/ou ao tratamento (37, 38).

### 2.5 Eventos Adversos e Qualidade de Vida

Comparado com o tratamento com quimioterapia, a hormonioterapia tem menos reações adversas, devido ao longo tempo de duração e as reações que ocorrem não tendem a diminuir com o tempo de tratamento, isso pode afetar negativamente a qualidade de vida das mulheres que usam esses medicamentos. A maioria dessas reações estão fortemente relacionadas com a diminuição do estrógeno seja circulante, seja por menor interação com receptor. São sintomas parecidos com os que ocorrem na menopausa, mas parecem ser mais intensos com esse tipo de tratamento. A coleção dos sintomas no sistema genitourinário é denominada Síndrome Genitourinária da Menopausa (SGM) e inclui: secura vaginal, queimação, irritação, coceira, frequência e incontinência urinária, disúria, infecções recorrentes do trato urinário, dor no ato sexual e consequente disfunção sexual (39).

A Síndrome da Bexiga Hiperativa é definida pela Sociedade Internacional de Continência (ICS) como urgência urinária com ou sem incontinência urinária, normalmente com frequência e noctúria, na ausência de infecções do trato urinário. Existem dois subtipos de bexiga hiperativa: seca (frequência e urgência sem incontinência) e molhada (frequência e urgência acompanhadas por incontinência) (40).

Além do fator da idade, que aumenta a prevalência de sintomas de bexiga hiperativa, os sintomas urogenitais também estão associados fortemente a baixas concentrações de



estrógeno endógeno e são comuns em mulheres na menopausa (41). Um estudo em um hospital brasileiro referência em saúde da mulher, constatou que entre 749 mulheres sem câncer de mama entrevistadas, cerca de 8% das mulheres de 45-60 anos apresentaram sintomas de bexiga hiperativa. Sessenta e oito por cento estavam na pós menopausa e 23,7% apresentou perda de urina associada aos sintomas de bexiga hiperativa. Foi realatada a correlação dos sintomas urogenitais com secura vaginal e ooforectomia bilateral. Esse estudo concluiu que a combinação desses fatores está relacionado com a diminuição de estrógeno (3).

Um tipo de tratamento para esses sintomas envolve a reposição hormonal com combinações de estrógeno e progesterona. Contudo, o tratamento com hormonioterapia oral prevê a modulação dos efeitos do estrógeno em seus receptores (tamoxifeno) ou a diminuição de sua concentração plasmática (inibidores de aromatase), sendo necessário que se evite o uso de estrógenos exógenos, até mesmo tópicos vaginais. São frequentes os relatos de sintomas vaginais como irritação, corrimento, dor, secura vaginal, em pesquisa clínica com hormonioterapia, mas ainda existem poucos estudos que relatem sintomas urogenitais (2).

Os sintomas urogenitais estão entre os eventos adversos inerentes ao tratamento com hormonioterapia. Além desses, o fogacho é o mais frequente e o mais relatado pelas mulheres. Esses sintomas podem afetar a qualidade de vida das mulheres após o diagnóstico e início do tratamento do câncer. Não existe um consenso sobre a qualidade de vida global, sendo possível observar uma redução em alguns domínios específicos, como fadiga, sintomas da mama, dos braços, e mais drasticamente na função sexual (42-47).

A qualidade de vida é um fator subjetivo, em que cada mulher tem uma percepção diferente da sua posição e compara com estados anteriores. É de difícil mensuração, mas para padronização, utilizam-se alguns tipos de questionários voltados para situações específicas. Para esse estudo, os questionários da Organização Europeia de pesquisa sobre o tratamento de câncer foram utilizados, visando observação da qualidade de vida global e fatores que foram afetados pelo tratamento do câncer de mama, especificamente (48).

Um estudo observacional avaliou mulheres depois de seis a oito anos de diagnóstico do câncer e depois de um ano a um ano e meio de tratamento estendido com hormonioterapia, seja com o tratamento completo de cinco anos ou até dois anos de pausa no tratamento e verificou que essas mulheres apresentaram melhores valores nos domínios de qualidade de vida do que os estudos anteriores, e reforçou que apesar de

serem observados alguns domínios com menor qualidade, a qualidade de vida global continua em valores altos (49). É interessante então avaliar quais são os domínios que tem menores valores para fazer uma intervenção mais personalizada e melhorar a qualidade de vida não só global, como em áreas específicas.

O uso de hormonioterapia oral como tratamento adjuvante em mulheres com câncer de mama tem comprovados benefícios com relação ao tratamento oncológico, com diminuição das recidivas e metástases, porém a adesão a este tratamento é fundamental para a efetividade do mesmo. Por outro lado, os sintomas urogenitais são frequentes nessas mulheres usuárias de hormonioterapia e podem impactar na adesão ao tratamento. A identificação da prevalência desses sintomas e da adesão ao tratamento permitem uma melhor orientação quanto ao uso da hormonioterapia com tamoxifeno ou inibidores de aromatase. Outro ponto é a análise da qualidade de vida das mulheres, e como são afetadas ou não pelo tratamento com hormonioterapia. O acompanhamento farmacoterapêutico pode identificar os problemas relacionados a medicamento, inclusive a adesão, contudo não é realizado rotineiramente no Brasil. A entrevista farmacêutica tem a intenção de deixar a mulher mais confortável ao discutir sobre a terapia e relatar o que a tem atrapalhado em seguir corretamente a posologia, podendo contribuir para a adesão e o sucesso do tratamento.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Comparar a adesão e a qualidade de vida das mulheres com câncer de mama em tratamento com um de dois tipos de hormonioterapia oral e determinar os fatores que influenciam na não adesão e na qualidade de vida.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

Comparar a adesão à hormonioterapia em mulheres usuárias de tamoxifeno ou inibidor de aromatase

Caracterizar a baixa/média adesão com alguns fatores sócio-demográficos e relacionados à doença

Comparar qualidade de vida das mulheres usuárias de cada um dos dois tipos de tratamento

Determinar a prevalência de sintomas urinários em mulheres com câncer de mama usuárias de hormonioterapia, em relação aos dois tratamentos

Avaliar os fatores que influenciam na adesão ao tratamento

Avaliar o impacto dos sintomas urinários decorrentes do uso de hormonioterapia na adesão ao tratamento e qualidade de vida dessas mulheres.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Desenho do estudo

Estudo corte transversal com mulheres com cancer de mama, em tratamento com dois tipos de hormonioterapia oral: tamoxifeno ou inibidor de aromatase.

### 4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado na farmácia de hormonioterapia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher/Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti (CAISM-UNICAMP), localizado na cidade de Campinas, São Paulo. É um hospital universitário, público, terciário/quaternário, especializado na saúde da mulher e do recém-nascido, com 220 leitos. A farmácia de hormonioterapia dispensa os medicamentos para tratamento hormonioterápico de doenças oncológicas, sendo o tamoxifeno e anastrozol os principais medicamentos dispensados.

### 4.3 Seleção dos sujeitos

As mulheres foram selecionadas durante a dispensação do medicamento na farmácia do Hospital da Mulher Prof. Dr. José A. Pinotti – CAISM/UNICAMP e, as que aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo 3), foram divididas em dois grupos: mulheres em tratamento com tamoxifeno e mulheres em tratamento com inibidor de aromatase.

Foram incluídas no estudo 58 das 1555 mulheres com câncer de mama usuárias de tratamento adjuvante ou neoadjuvante com hormonioterapia atendidas na instituição durante o período de junho a outubro de 2016.

Os critérios de inclusão compreenderam: aceitar participar do estudo e assinar o TCLE, ser maior de 18 anos, iniciar ou estar em tratamento com tamoxifeno ou inibidor de aromatase no período do estudo, fazer acompanhamento no ambulatório do Hospital e ter disponibilidade de participar das entrevistas farmacêuticas presencialmente.

Critérios de exclusão: somente retirar o medicamento no hospital sem fazer o acompanhamento ambulatorial e não ser legalmente capaz de assinar o TCLE.

### 4.4 Variáveis

A variável independente foi o tratamento com hormonioterapia com tamoxifeno ou inibidor de aromatase por mulheres com câncer de mama

As variáveis dependentes foram:

*Adesão*: é a medida com que o comportamento de uma pessoa – tomar a sua medicação, seguir a dieta e/ ou mudar seu estilo de vida – corresponde às recomendações

de um profissional de saúde. São categorizadas em altamente aderente ao tratamento a mulher que responder “não” a todas as perguntas do questionário Morisky Green, de média aderência a que responder “sim” a uma ou duas perguntas e de baixa aderência a que responder “sim” a três ou quatro perguntas (36).

*Sintomas Urinários:*

*-Síndrome da Bexiga Hiperativa:* presença de urgência urinária com ou sem incontinência. Normalmente acompanhada de frequência urinária e noctúria, sem fatores metabólicos, infecções ou fatores locais (50). Foram categorizadas em presença ou não de Síndrome da Bexiga Hiperativa.

*-Incontinência urinária:* é a perda involuntária de urina, categorizada em sim ou não e apresentada em números absolutos. Incontinência urinária de esforço, perda involuntária de urina ao realizar esforços como tosse ou espirro e avaliada através do questionário ICIQ-SF e apresentada em escores de números absolutos

*Qualidade de vida:* é a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações, avaliada por questionários validados (48).

As variáveis descritivas foram:

*Idade:* definida como número de anos que a mulher possui e caracterizada em números absolutos.

*Cor:* definida como cor da pele que a mulher se autodenomina e caracterizada em branca, parda, negra e outra.

*Tempo de tratamento:* definido como o tempo que a mulher está em uso do medicamento tamoxifeno ou inibidor de aromatase, caracterizado em meses.

*Escolaridade:* definido como número de anos que a mulher teve ensino formal, caracterizado em números absolutos.

*Estado civil:* definido como situação da união que a mulher tem com parceiro ou não, caracterizado como com parceiro ou sem parceiro.

*Tabagismo:* definido como hábito de fumar cigarros, caracterizado em sim ou não, independente do número de cigarros fumados por dia.

*Comorbidades:* definido como avaliação de antecedentes mórbidos, obtidos através do prontuário da mulher e classificados em: hipertensão, DPOC ou Diabetes Mellitus, outras.

*Número de medicamentos concomitantes*: definido como número de outros medicamentos que a mulher fazia uso além do tratamento hormonioterápico, definido em números absolutos.

#### 4.5 Instrumentos para coleta de dados

As mulheres incluídas no estudo participaram da entrevista farmacêutica, baseada no método Pharmacist's Workup of Drug Therapy (PWDT) (26). Esse método foi usado como base para auxiliar nas perguntas, sendo realizada uma adaptação para o momento da pesquisa. Esse é um método extenso de acompanhamento farmacoterapêutico que visa já responder perguntas que a mulher possa ter sobre o tratamento e auxilia o farmacêutico em abordar todos os sistemas, não só o câncer em questão, e identificar os problemas relacionados com a terapia.

As perguntas foram feitas de maneira bem informal e com palavreado simples, deixando a pessoa entrevistada mais confortável em responder.

Para avaliar a adesão ao tratamento, a avaliação de sintomas urogenitais e qualidade de vida, foram aplicados os questionários específicos descritos abaixo.

O questionário de Morisky Green avalia a adesão ao tratamento de forma quantitativa, definindo como paciente com boa adesão ao tratamento aquele que responde “não” a todas as quatro perguntas. As perguntas são:

- (1) Alguma vez você se esqueceu de tomar os medicamentos para sua doença?
- (2) Alguma vez você foi descuidado com os horários de tomar o medicamento?
- (3) Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por se sentir melhor?
- (4) Alguma vez você deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por iniciativa própria, após ter se sentido pior?

Para respostas NÃO, soma-se 1 (um) ponto; para respostas SIM, 0 (zero) pontos. O paciente é considerado como tendo alta adesão ao tratamento quando soma 4 pontos no teste, ou seja, responde NÃO a todas as perguntas. Média adesão é considerada se a mulher responde SIM a uma ou duas perguntas, e baixa adesão, se responde SIM a três ou quatro perguntas (36).

O ICIQ-SF (*International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form*) é um questionário que avalia o impacto da incontinência urinária na qualidade de vida e classifica da perda urinária dos pacientes em incontinência urinária e incontinência urinária de esforço. O ICIQ-SF é composto de quatro questões que avaliam a frequência, a gravidade e o impacto da IU, além de um conjunto de oito itens de autodiagnóstico,

relacionados às causas ou a situações de incontinência urinária vivenciadas pelos pacientes.

O ICIQ-OAB (*International Consultation on Incontinence Questionnaire Overactive Bladder*) investiga os sintomas miccionais relacionados à Bexiga Hiperativa (BH), por meio de quatro questões básicas: a questão 3a investiga a presença da frequência urinária, a questão 4a avalia a presença da noctúria e as questões 5a e 6a questionam sobre a presença de urgência e urge-incontinência, respectivamente. Para análise dos resultados, foram somados os valores correspondentes das questões 3a, 4a, 5a e 6a, obtendo um total de 0 a 16 pontos. Quanto maior o valor encontrado, maior o comprometimento. O ICIQ-OAB apresenta seis questões específicas sobre os sintomas miccionais – frequência diurna, noctúria, urgência e perda urinária durante a urgência, com suas correlações com a qualidade de vida. Sua especificidade para os sintomas irritativos é superior, por apresentar ferramentas claras e objetivas de investigação de sintomas bem determinados. Tem indicação para utilização em indivíduos jovens ou idosos, podendo ser autoaplicável individualmente ou em grupos, acessível a diferentes comunidades em todo o mundo.

A versão em português do ICIQ-OAB foi traduzida, adaptada culturalmente e apresentou satisfatória confiabilidade e validade de constructo, sendo considerada válida para avaliação dos sintomas miccionais irritativos de pacientes brasileiros de ambos os sexos. Dessa forma, é recomendada a utilização desse questionário durante a investigação clínica ou científica dos sintomas miccionais relacionados à bexiga hiperativa.

Os questionários de Perda de Urina (ICIQ-SF – Anexo 4) e de Bexiga Hiperativa (ICIQ-OAB – Anexo 5) são curtos e diretos a respeito de sintomas do Sistema urinário e o quanto esses sintomas incomodam a mulher. Ambos questionários foram validados para a língua portuguesa (51).

O questionário de qualidade de vida EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire* - Anexo 6) compreende trinta perguntas gerais sobre a qualidade de vida e de realização de atividades do dia-a-dia da mulher com câncer que podem ser influenciadas por mal-estar causado tanto pela doença quanto pelo tratamento, e o questionário EORTC QLQ-BR23 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Module* - Anexo 7) apresenta vinte e três perguntas específicas para mulheres com câncer de mama, complementar ao primeiro. Ambos questionários foram validados para a língua portuguesa (52).

Para contabilizar a qualidade de vida em números absolutos, as perguntas foram separadas em escalas. As escalas para o questionário EORTC-QLQ30 se encontram no quadro 1 e para o questionário EORTC-BR23, no quadro 2:

Quadro 1: Escalas EORTC-QLQ30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire*)

Escola	Nº de itens	Varição dos itens*	Perguntas
<b>Saúde global</b>	2	6	29,30
<b>Escalas funcionais</b>			
Físico	5	3	1 a 5
Função	2	3	6, 7
Emocional	4	3	21 a 24
Cognitivo	2	3	20, 25
Social	2	3	26, 27
<b>Escala de sintomas</b>			
Fadiga	3	3	10,12,18
Náusea/vômito	2	3	14, 15
Dor	2	3	9,19
Dispneia	1	3	8
Insônia	1	3	11
Perda apetite	1	3	13
Constipação	1	3	16
Diarreia	1	3	17
Financeiro	1	3	28

\*Varição dos itens é a diferença entre a possibilidade de resposta máxima e mínima para cada item; a maior parte dos itens tem valores de 1 a 4, resultando em uma variação de 3.



Quadro 2: Escalas EORTC-BR23 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Module*)

Escala	Nº de itens	Variação dos itens*	Perguntas
<b>Escalas funcionais</b>			
Autoimagem	4	3	9 a 12
Função sexual	2	3	14,15
Prazer sexual	1	3	16
Futuro	1	3	13
<b>Escala de sintomas</b>			
Evento adverso	7	3	1 a 4,6,7,8
Sintomas mama	4	3	20 a 23
Sintomas braço	3	3	17,18,19
Perda de cabelo	1	3	5

\*Variação dos itens é a diferença entre a possibilidade de resposta máxima e mínima para cada item; a maior parte dos itens tem valores de 1 a 4, resultando em uma variação de 3.

#### 4.6 Coleta de dados

Os dados foram coletados por conveniência, quando a pesquisadora esteve no Hospital e no horário de funcionamento da farmácia de dispensação de hormônios, através de entrevistas farmacêuticas com as participantes do estudo. Na entrevista foi explicado o estudo, leitura do TCLE, coleta de dados demográficos, comorbidades e outros medicamentos utilizados pela mulher, além da aplicação dos questionários de adesão, sintomas urogenitais e qualidade de vida.

As entrevistas aconteceram após a mulher retirar o medicamento na farmácia do hospital.

Um ano após a entrevista com as mulheres, seus prontuários foram lidos e anotados dados de acompanhamento do tratamento, exames laboratoriais e outros dados referentes à saúde da mulher.

#### 4.7 Métodos estatísticos

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, frequência e porcentagem). Os grupos foram comparados através do teste de Mann-Whitney, de regressão linear, com as variáveis respostas transformadas em postos, ajustando para o tempo de tratamento e de regressão logística ajustando para o tempo de tratamento. Os fatores para perda de urina foram avaliados através de regressão linear com as variáveis respostas transformadas em postos. Na análise múltipla o critério de seleção de variáveis usado foi o stepwise. O programa utilizado para os testes foi The SAS System for Windows (*Statistical Analysis System*),

versão 9.4. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA (53-56). O nível de significância adotado foi de 5%.

#### 4.8 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Pesquisa e pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (CAAE: 54977116.0.0000.5404). O sigilo das informações foi mantido e as mulheres foram identificadas apenas por números, dados serão armazenados com a pesquisadora por cinco anos após o término da pesquisa. Foram respeitados os princípios da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde de 2012 e os princípios éticos propostos na Declaração de Helsinki, de 2000.

Mesmo após o final do estudo, as mulheres continuarão a manter o uso e fornecimento de tamoxifeno ou inibidor de aromatase de acordo com a prescrição médica.

## 5. RESULTADOS

Os resultados dessa dissertação de mestrado serão apresentados na forma de dois artigos.

### 5.1 Artigo 1 - Adherence and quality of life in women with breast cancer being treated with oral hormone therapy

Rebeca Stahlschmidt; Amanda Canato Ferracini; Cinthia Madeira de Souza; Luana Moreira de Medeiros; Cassia Raquel Teatin Juliato; Priscila Gava Mazzola

Submetido à Supportive Care in Cancer em 30/07/2018. Situação atual: em revisão

#### **Abstract**

**Purpose:** Evaluate adherence to oral hormone therapy (HT) and which factors impact in incomplete adherence and quality of life.

**Methods:** This was a cross-sectional study. **Setting:** Women's Hospital Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti. **Participants:** women with breast cancer in treatment with oral HT. **Main Outcome Measures:** interview and performed an adherence questionnaire (Morisky-Green) and two questionnaires of quality of life (EORTC-QLQ30/BR23). The interviews were done once in a 5-month period.

**Results:** Fifty-eight women were interviewed: 42 in treatment with tamoxifen (TX) and 16 in treatment with aromatase inhibitor (AI). Twenty-six women (44%) were high adherent to the treatment, 31 (54%) medium adherent, and 1 (2%) low adherent. Statistical analysis showed a relation between incomplete adherence and systemic therapy side effects as well as higher stages of disease, with no difference between the two drugs. When treatments were compared, this study showed treatment with AI presented less breast symptoms and better role functioning. Quality of life score was high, compared to reference value. **Conclusions:** A low percentage of women with breast cancer were high adherent to HT treatment. Low/medium adherence was associated with higher stages of disease and systemic side effects. Quality of life had high scores, with better role function and less breast symptoms in women being treated with an AI.

**Key-words:** adherence; tamoxifen; aromatase inhibitor; quality of life, breast cancer.

## Introduction

After diagnosing a breast tumor, the prognosis is important to conduct appropriate treatments. Many variables concerning morphological and histopathological features are taken into consideration. When the tumor is positive for hormone receptor (estrogen and/or progesterone), an endocrine therapy is suggested, either as an adjuvant to chemotherapy and/or surgery or as a neoadjuvant treatment prior to surgery. Treatment with oral HT can take five to ten years, one pill a day, every day [1]. The two most common action mechanisms are estrogen receptor modulation (e.g., tamoxifen) and AI (e.g., anastrozole) [2,3]. As these drugs modulate the concentration of estrogen that reaches the tumor cell, it also affects healthy cells, leading to the most common side effects: hot flushes and other symptoms similar to the ones experienced during menopause, called the Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) [4]. Some symptoms are more specific to each drug as gastrointestinal and thrombosis for tamoxifen, and musculoskeletal for anastrozole [2,5].

An oral treatment is considered convenient and with less adverse events related to administration route. The oral treatment for cancer has been evolving for the last two decades and can be less expensive since it does not involve hospitalization for its administration [6,7]. However, it is important that the woman is properly informed about both benefits and risks and encouraged to follow the treatment correctly to ensure a successful therapy [8-10]. Studies vary in methods to evaluate adherence as well as in percentage of adherence but agree that the adherence rate is not optimal and is influenced by level of information provided, patient, provider and treatment related factors [11-13]. Women with hormone receptor-positive breast cancer who take this type of medication have increased survival rates and have less side effects than the treatment with chemotherapy. Nevertheless, these side effects can prevent compliance to the treatment, since they can influence quality of life [1,14,15]. Validated questions concerning medication taking can be implemented, helping the medical team to detect problems with adherence and find solutions, from suggesting a reminder system to resolving serious side effects [12].

The objective of this study was to evaluate adherence to oral HT and which factors impact in incomplete adherence and quality of life.

## Methods

### *Settings and criteria*

Cross sectional study with breast cancer patients in treatment with tamoxifen or AI, selected when receiving the medication from the pharmacy at the Women's Hospital Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti, University of Campinas, Brazil. Inclusion criteria were: agree to participate, be over 18 years old, be treated with tamoxifen or AI during the study, be followed at the hospital and be available to participate in the interview in person. Exclusion criteria was: not be legally capable.

The study was explained by the pharmacist researcher, and the women signed a consent form, approved by ethical committee. Data was collected from June to October 2016, when the researcher was at the distribution pharmacy.

### *Variables*

Independent variable was treatment with oral HT in women with breast cancer. Dependent variables were adherence and quality of life. Adherence is measured by using a validated Morisky-Green 4-item questionnaire (16). Quality of life is the individual perception of how the current life context is according to their expectation [16].

### *Questionnaires*

The interview was based on the Pharmacists' Workup of Drug Therapy (PWDT) method [17], adapted to the context, in which the researcher asked the woman about her overall health. Then, the woman answered the Morisky-Green questionnaire with four questions:

1. Do you ever forget to take your medicine?
2. Are you careless at times about taking your medicine?
3. When you feel better do you sometimes stop taking your medicine?
4. Sometimes if you feel worse when you take your medicine, do you stop taking it?

Answers "no" add one point and answers "yes", zero points. High adherence (high adherence) - "no" to all questions, medium adherence - "yes" to one or two questions, and low adherence three or four "yeses" [18].

European Organization on the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 3.0 (EORTC-QLQ C30) with 30 general questions about overall quality of life and the EORTC Breast

Cancer Module questionnaire (QLQ BR23) with 23 additional questions assessing disease symptoms, side effects, body image, sexual functioning and future perspective were applied to evaluate quality of life. They were translated to Portuguese and validated [19].

### *Statistical analysis*

Adherence statistical analysis was conducted by exploratory analysis through mean, standard deviation, minimum, maximum, frequency and percentage. The relation of adherence to the other variables was verified through Fisher exact test, Chi-squared or Mann-Whitney. Significance level was 5% [20,21]. Scoring of the quality of life questionnaires was performed according to the EORTC manual and transformed to 0-100 scale. Quality of life was evaluated comparing the two treatments, using linear regression Mann-Whitney test, with variables adjusted for duration of treatment [22,20,23]. SAS 9.4 for Windows was used for all analysis. Chi-squared test was used to analyze the relationship of incomplete adherence and stage of disease, neo/adjuvant treatment, age, duration of treatment, schooling years, number of concomitant drugs and quality of life.

## **Results**

This study included 58 women: 42 treated with tamoxifen and 16 with AI. High adherence was observed in 26 women (43%), 31 (54%) were medium adherent, and 1 (2%) low adherent. Demographic data divided by treatment is on table 1. There was no difference in the demographic characteristics between groups besides duration of treatment. The treatment was longer in the tamoxifen group ( $p=0.0122$ ), but distribution of months was very broad, with women receiving the drug for the first time at the time of the interview and women in the last months of their treatment.

Women with low/medium adherence had more systemic side effects than women with high adherence ( $p=0.0346$ ). Half of women in stage I of disease had high adherence and 42% of women with stage III/IV had low/medium adherence ( $p=0.0229$ ). There was no significant difference in adherence levels between tamoxifen and AI groups ( $p=0.4759$ ). This was also observed comparing neoadjuvant and adjuvant treatment groups ( $p=1$ ) (table 2).

There was no difference between quality of life in the two treatment groups, except the role function that showed better scores in the AI group ( $p=0.0206$ ) and breast symptoms that was less showed in the women in treatment with AI ( $p= 0.0481$ ) (table 3).

## **Discussion**

Results showed that less than half of women were high adherent to the treatment with oral HT. Low/Medium adherence were associated with stage of disease and higher scores of side effects. Treatment with AI presented less breast symptoms and better role functioning than treatment with tamoxifen.

Adherence is key for a successful HT, which is proven to increase survival rates and reduce recurrence and mortality [24,25]. More than half of women in this study had low/medium adherence, mostly defined by forgetting to take the medication. Most of them reported forgetting once or twice a year, or not taking it at about the same time every day, either due to schedule changes or forgetfulness. Only one woman wanted to stop taking her medication for not feeling well (dizziness and vaginal discharge with tamoxifen). Studies vary in methods to measure adherence and rate it. Clinical trials show that 72-92% of women are compliant in their treatment for the prescribed duration. However, these women are closely monitored and encouraged to take their medication properly [25,26]. In clinical settings, this number can be as low as 50% [27].

Other than treatment duration, there was no difference in the demographic characteristics, later used for adjustments on other statistical tests. Statistical analysis was performed to evaluate which factors could influence on non-adherence to the treatment, showing an association with systemic side effects. These include dry mouth, different taste, eye irritation, hair loss, feeling ill or unwell, hot flushes and headache. Hot flushes are common to both treatments and is the most reported symptom. For tamoxifen, dry mouth, eye irritation and loss of hair are among the other complaints, which is consistent with the most common side effects predicted in clinical studies [2]. For AI, there was no other complaint that stands out, other than musculoskeletal pain, which was self-reported during the interview.

In this study, women with higher stages of disease had low/medium adherence, similar to a Japanese study [28]. Hershman et. al. found association of higher mortality risk in women with less

adherence [29]. This study also found a connection between low adherence and side effects, but there is no consensus on this matter. Some say that if women receive more information on the expected side effects and have support from the follow-up team, their adherence is higher than those that do not have access to information or to medical team [28,30].

In the general quality of life questionnaire, tamoxifen showed significantly lower scores than AI for the role function domain, in which women felt that their daily activities were hindered by the treatment. However, both values were considerably higher ( $\geq 7$  points) than the reference for EORTC [31]. Values of global health status were higher than reference values. For BR23, this was also true for values of sexual function and sexual enjoyment in this population. Nevertheless, these are still lower than values for the other domains, highlighting a well-known problem that most breast cancer patients have. Some studies aim to reduce symptoms through non-hormonal therapies [32]. Averages found in this study for all domains are slightly different from the reference values, which might be explained by the slightly higher age of the population studied and other environmental factors. Lower values than the reference were found in the domains of body image and future perspective for the tamoxifen group. Higher values were found in the symptoms domains, especially for “upset by hair loss” in the tamoxifen group, with an indicative p-value. Future perspective values were higher for the AI group with an indicative p-value [31].

To our knowledge, this is the first study that compared adherence in two types of HT: tamoxifen and AI, including all stages of disease and without age limit. Limitations of this study include a difference between the total of interviewed women in each group, since the number of women using tamoxifen at the setting is three times larger than the ones treated with AI. In addition, this being a cross-sectional study, there is no follow-up of women. Future prospective studies with a larger group of women are necessary to confirm the associations found in this study.

Results showed a low percentage of women with breast cancer high adherent to the treatment with oral HT. Non-adherence was associated with higher stages of disease and systemic therapy side effects, with no difference between the two drugs. Overall quality of life had high scores, with better role function and less breast symptoms in women being treated with an AI.



**Acknowledgements**

To the team CAISM's pharmacy and to the research group in Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care of UNICAMP.

**Ethical standards**

This study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medical Sciences (CAAE: 54977116.0.0000.5404).

**Conflicts of interest**

The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

1. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Rowden D, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ (2014) Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 32 (21):2255-2269. doi:10.1200/JCO.2013.54.2258
2. Osborne CK (1998) Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 339 (22):1609-1618. doi:10.1056/NEJM199811263392207
3. Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM (2002) An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 95 (9):2006-2016. doi:10.1002/cncr.10908
4. Burich R, DeGregorio M (2011) Current treatment options for vulvovaginal atrophy. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology* 6 (2):141-151. doi:10.1586/eog.11.3
5. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, Saunders C, Roche N, Mansel RE, von Minckwitz G, Bonanni B, Palva T, Howell A, investigators I-I (2014) Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 383 (9922):1041-1048. doi:10.1016/S0140-6736(13)62292-8
6. Findlay M, von Minckwitz G, Wardley A (2008) Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol* 19 (2):212-222. doi:10.1093/annonc/mdm285
7. Borner M, Scheithauer W, Twelves C, Maroun J, Wilke H (2001) Answering patients' needs: oral alternatives to intravenous therapy. *Oncologist* 6 Suppl 4:12-16
8. Bedell CH (2003) A changing paradigm for cancer treatment: the advent of new oral chemotherapy agents. *Clin J Oncol Nurs* 7 (6 Suppl):5-9. doi:10.1188/03.CJON.S6.5-9
9. Hartigan K (2003) Patient education: the cornerstone of successful oral chemotherapy treatment. *Clin J Oncol Nurs* 7 (6 Suppl):21-24. doi:10.1188/03.CJON.S6.21-24
10. Schott S, Schneeweiss A, Reinhardt J, Bruckner T, Domschke C, Sohn C, Eichbaum MH (2011) Acceptance of oral chemotherapy in breast cancer patients - a survey study. *BMC Cancer* 11:129. doi:10.1186/1471-2407-11-129
11. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW (2012) Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment* 134 (2):459-478. doi:10.1007/s10549-012-2114-5
12. Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, Fishbein JN, MacDonald J, Stagl J, Lennes I, Temel JS, Safren SA, Pirl WF (2016) A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. *Oncologist* 21 (3):354-376. doi:10.1634/theoncologist.2015-0405
13. Osterberg L, Blaschke T (2005) Adherence to medication. *N Engl J Med* 353 (5):487-497. doi:10.1056/NEJMra050100
14. Kilickap S, Hayran M, Cakir B, Cilingiroglu N, Erman M, Buyukdamgaci G, Ozisik Y (2013) Effect of endocrine therapy on quality of life and cognitive functions in patients with breast cancer. *Breast Care (Basel)* 8 (2):128-132. doi:10.1159/000350780
15. van Nes JG, Fontein DB, Hille ET, Voskuil DW, van Leeuwen FE, de Haes JC, Putter H, Seynaeve C, Nortier JW, van de Velde CJ (2012) Quality of life in relation to tamoxifen or exemestane treatment in postmenopausal breast cancer patients: a Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) Trial side study. *Breast Cancer Res Treat* 134 (1):267-276
16. The Development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (the WHOQOL) (1994). In: Orley J, Kuyken W (eds) *Quality of Life Assessment: International Perspectives: Proceedings of the Joint-Meeting Organized by the World Health Organization and the Fondation IPSEN in Paris, July 2 – 3, 1993*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 41-57. doi:10.1007/978-3-642-79123-9\_4
17. Cipolle RJ, Strand L, Morley P (2004) *Pharmaceutical care practice: the Clinician's Guide*. 2nd edn. Mc Graw Hill, New York
18. Morisky DE, Green LW, Levine DM (1986) Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 24 (1):67-74
19. Michels FA, Latorre MoR, Maciel MoS (2013) Validity, reliability and understanding of the EORTC-C30 and EORTC-BR23, quality of life questionnaires specific for breast cancer. *Rev Bras Epidemiol* 16 (2):352-363. doi:10.1590/S1415-790X2013000200011
20. Conover WJ (1999) *Practical Nonparametric Statistics*. 3rd edn. John Wiley & Sons Inc., New York
21. Fleiss JL (1981) *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2nd edition edn. John Wiley & Sons, New York
22. Agresti A, Finlay B (1986) *Statistical Methods for the Social Sciences*. Dellen Publishing Company, San Francisco

23. Stevens J (1992) *Applied Multivariate Statistics for the Social Sciences*. 2nd edn. Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey
24. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R, (EBCTCG) EBCTCG (2011) Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378 (9793):771-784. doi:10.1016/S0140-6736(11)60993-8
25. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hocht-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS, Group AT (2005) Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365 (9453):60-62. doi:10.1016/S0140-6736(04)17666-6
26. van de Water W, Bastiaannet E, Hille ET, Meershoek-Klein Kranenbarg EM, Putter H, Seynaeve CM, Paridaens R, de Craen AJ, Westendorp RG, Liefers GJ, van de Velde CJ (2012) Age-specific nonpersistence of endocrine therapy in postmenopausal patients diagnosed with hormone receptor-positive breast cancer: a TEAM study analysis. *Oncologist* 17 (1):55-63. doi:10.1634/theoncologist.2011-0037
27. Banning M (2012) Adherence to adjuvant therapy in post-menopausal breast cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 21 (1):10-19. doi:10.1111/j.1365-2354.2011.01295.x
28. Kuba S, Maeda S, Matsumoto M, Yamanouchi K, Yano H, Morita M, Sakimura C, Hatachi T, Tokai Y, Takatsuki M, Fujioka H, Hayashida N, Nagayasu T, Eguchi S (2017) Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Women With Breast Cancer: A Prospective Observational Study in Japanese Women. *Clin Breast Cancer*. doi:10.1016/j.clbc.2017.12.003
29. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, Kwan M, Gomez SL, Neugut AI (2011) Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 126 (2):529-537. doi:10.1007/s10549-010-1132-4
30. Sawesi S, Carpenter JS, Jones J (2014) Reasons for nonadherence to tamoxifen and aromatase inhibitors for the treatment of breast cancer: a literature review. *Clin J Oncol Nurs* 18 (3):E50-57. doi:10.1188/14.CJON.E50-E57
31. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, Group obotEQoL (2008) *EORTC QLQ-C30 reference values manual*.
32. Juliato PT, Rodrigues AT, Stahlschmidt R, Juliato CR, Mazzola PG (2017) Can polyacrylic acid treat sexual dysfunction in women with breast cancer receiving tamoxifen? *Climacteric* 20 (1):62-66. doi:10.1080/13697137.2016.1258396

**Tables**

Table 1. Demographic data divided by treatment

Characteristic	Tamoxifen (n=42)	Aromatase inhibitor (n=16)	p-value
Age	59±12	56±11	0.5028
Schooling (years)			
≤4	5(12%)	0	
5-8	17(40%)	8(50%)	
9-11	7(17%)	1(6%)	
≥12	13(31%)	7(44%)	
Duration of treatment (months)	25±15	17±25	<b>0.0122</b>
Number of concomitant drugs	1±2	1±2	
Stage (n)			
0	1	0	
I	16	2	
II	14	6	
III/IV	11	8	
Adjuvant treatment n (%)	40 (95%)	13 (81%)	
Neoadjuvant treatment n (%)	2 (5%)	3 (19%)	

Table 2. Comparison of adherence (n=32) of both treatments and age, duration of treatment, schooling, number of concomitant drugs and quality of life domains

Variable ( $\chi \pm \text{SD}$ )	Low/medium adherence (n=32)	High adherence (n=26)	p-value
Type of treatment			0.4759
Tamoxifen	25 (59.5%)	17 (40.5%)	
Aromatases Inhibitor	7 (43.7%)	9 (56.3%)	
Age	57.8 $\pm$ 12.9	58.1 $\pm$ 10.6	0.6557
Duration of treatment	26.6 $\pm$ 18.9	18.7 $\pm$ 17.5	0.0660
Schooling	8.3 $\pm$ 4.2	8.8 $\pm$ 3.7	0.6117
Concomitant drugs	1.3 $\pm$ 1.9	1.5 $\pm$ 2.1	0.8313
Quality of life			
Global health status	70.7 $\pm$ 28.5	83.4 $\pm$ 18.7	0.0909
Body image	61.2 $\pm$ 40.2	75.1 $\pm$ 33.5	0.3137
Sexual function	29.3 $\pm$ 32.2	36.6 $\pm$ 33.0	0.4451
Sexual enjoyment	72.9 $\pm$ 34.9	78.6 $\pm$ 28.0	0.8013
Future perspectives	39.6 $\pm$ 39.2	43.6 $\pm$ 46.8	0.7979
Systemic side effects	30.7 $\pm$ 22.0	19.4 $\pm$ 16.5	<b>0.0346</b>
Breast symptoms	22.9 $\pm$ 24.6	22.3 $\pm$ 25.5	0.8237
Arm symptoms	34.4 $\pm$ 29.1	24.8 $\pm$ 28.5	0.1456
Upset by hair loss	66.7 $\pm$ 37.3	33.3 $\pm$ 47.1	0.1874
Treatment n (%)			
Adjuvant	29 (90.6%)	24 (92.3%)	1.0000
Neoadjuvant	3 (9.4%)	2 (7.7%)	
Stage of disease			
I	6 (16%)	13 (50%)	
II	13 (42%)	7 (27%)	<b>0.0229</b>
III-IV	13 (42%)	6 (23%)	

$\chi \pm \text{SD}$ : average  $\pm$  standard deviation

Table 3. Quality of life and adverse events comparison between tamoxifen and aromatase inhibitor in women with breast cancer

Quality of life ( $\chi \pm \text{SD}$ )	Tamoxifen	Aromatase Inhibitor	Total	p-value
EORTC QLQC30*				
Physical functioning	78.7 $\pm$ 21.4	80.4 $\pm$ 19.2	79.3 $\pm$ 20.6	0.8715
Role functioning	77.4 $\pm$ 31.8	94.8 $\pm$ 16.9	82.2 $\pm$ 29.4	<b>0.0206</b>
Emotional functioning	57.0 $\pm$ 35.3	64.6 $\pm$ 33.3	59.1 $\pm$ 34.6	0.5058
Cognitive functioning	64.3 $\pm$ 34.8	80.2 $\pm$ 29.3	68.7 $\pm$ 33.9	0.1225
Social functioning	82.9 $\pm$ 29.1	85.4 $\pm$ 29.7	83.6 $\pm$ 29.0	0.2533
Financial difficulties	37.3 $\pm$ 44.3	25.0 $\pm$ 41.3	33.9 $\pm$ 43.5	0.3279
Global health status	75.4 $\pm$ 27.0	78.9 $\pm$ 20.2	76.4 $\pm$ 25.2	0.8720
Fatigue	22.5 $\pm$ 28.4	20.9 $\pm$ 27.8	22.1 $\pm$ 28.0	0.6564
Nausea and vomiting	10.7 $\pm$ 22.0	4.2 $\pm$ 12.9	8.9 $\pm$ 20.0	0.1684
Pain	43.7 $\pm$ 40.6	44.8 $\pm$ 38.8	44.0 $\pm$ 39.8	0.8413
Dyspnoea	11.1 $\pm$ 25.2	0.0 $\pm$ 0.0	8.1 $\pm$ 21.9	N/A
Insomnia	30.2 $\pm$ 38.3	37.5 $\pm$ 43.7	32.2 $\pm$ 40.0	0.5162
Appetite loss	17.5 $\pm$ 33.9	12.5 $\pm$ 29.5	16.1 $\pm$ 32.6	0.3950
Constipation	23.0 $\pm$ 40.6	8.4 $\pm$ 14.9	19.0 $\pm$ 35.9	0.2423
Diarrhoea	5.6 $\pm$ 16.3	4.2 $\pm$ 11.4	5.2 $\pm$ 15.1	0.7985
EORTC QLQ-BR23#				
Body image	63.9 $\pm$ 36.9	76.6 $\pm$ 39.5	67.4 $\pm$ 37.7	0.2343
Sexual function	32.6 $\pm$ 32.4	32.3 $\pm$ 33.6	32.6 $\pm$ 32.5	0.8660
Sexual enjoyment	84.1 $\pm$ 20.0	55.6 $\pm$ 44.1	75.6 $\pm$ 31.5	0.0829
Future perspective	35.7 $\pm$ 39.2	56.3 $\pm$ 46.7	41.4 $\pm$ 42.0	0.0559
Systemic side effects	27.2 $\pm$ 20.9	21.4 $\pm$ 18.8	25.6 $\pm$ 20.3	0.2259
Breast symptoms	25.3 $\pm$ 26.2	15.6 $\pm$ 19.7	22.7 $\pm$ 24.8	<b>0.0481</b>
Arm symptoms	30.7 $\pm$ 28.6	28.6 $\pm$ 31.0	30.1 $\pm$ 29.0	0.5543
Upset by hair loss	73.3 $\pm$ 34.4	8.3 $\pm$ 16.7	54.8 $\pm$ 42.6	0.0835

$\chi \pm \text{SD}$ : average  $\pm$  standard deviation; \*EORTC QLQC30-European Organization on the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire. #EORTC QLQ-BR23 European Organization on the Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Module

## 5.2 Artigo 2 - Overactive bladder and urinary incontinence in women with breast cancer being treated with oral hormone therapy

Rebeca Stahlschmidt, Amanda Canato Ferracini, Luana Moreira de Medeiros, Cinthia Madeira de Souza, Cassia Raquel Teatin Juliato, Priscila Gava Mazzola

Submetido à International Urogynecology Journal em 17/07/2018. Situação atual: em revisão

### **Abstract**

**Introduction and hypothesis:** Breast cancer is the most common among women and can also be positive for estrogen/progesterone receptors, which directs the treatment to an oral hormone therapy with tamoxifen or aromatase inhibitor. Observe the frequency and severity of urinary symptoms in women with breast cancer being treated with oral hormone therapy by a cross sectional study. **Methods:** Participants were interviewed once from June to October 2016. To evaluate urinary symptoms, two validated questionnaires were applied: ICIQ-SF and ICIQ-OAB. Treatment adherence was evaluated by the Morisky-Green method. Volunteers were grouped based on treatment (tamoxifen or aromatase inhibitor). Statistical analysis considered age, duration of treatment (measured in months after starting the hormone therapy), and level of adherence (high, medium or low). **Results:** Fifty-eight women were interviewed: 42 treated with tamoxifen and 16 with aromatase inhibitor. Twenty-seven women (46.5%) presented urinary incontinence symptoms, of which 15 (25.8%) presented stress urinary incontinence. Fourteen (24.1%) women had symptoms of overactive bladder. There was no statistical difference in symptoms between both treatments or duration of treatment. Higher scores in the ICIQ-SF questionnaire were associated with low/medium adherence and were older. Higher scores in the OAB questionnaire were associated with low/medium adherence. **Conclusions:** This study showed a high prevalence of urinary symptoms such as urinary incontinence and OAB, associated with low/medium adherence and older age in women with breast cancer being treated with oral hormone therapy. Health professionals following these women should be alert about these symptoms, since these can influence quality of life and compliance to the treatment.

**Key words:** hormone therapy, urinary incontinence, stress urinary incontinence, overactive bladder, adherence

### **Brief summary**

High prevalence of urinary incontinence and overactive bladder was associated with low/medium adherence and age in women with breast cancer treated with oral hormone therapy.

## **Introduction**

Breast cancer (BC) is the most common and with the highest mortality rate among women [1]. It can be staged according to tumor size, number of sick lymph nodes, and if there is distant metastasis [2]. The tumor can also be positive for estrogen/progesterone receptors, which directs the treatment to an oral hormone therapy with tamoxifen or aromatase inhibitor (AI). Tamoxifen binds to the hormone receptor, reducing the effects of estrogen and thus preventing the cell from multiplying. The other class of oral therapy, aromatase inhibitors, prevents the peripheral conversion of androgens in estrogens [3,4].

This type of treatment has its advantages, since it consists of one pill a day, orally, being easy and practical to use. However, there are some side effects that can prevent full adherence to the treatment. Most are related to the decrease in estrogen levels and are similar to menopause symptoms. The most common, in both treatments, is hot flushes, but each has its peculiarities according to the mechanism of action [5,6]. Genitourinary system symptoms are also common. Among the genitourinary symptoms, are lower urinary tract symptoms (LUTS), characterized by urgency, including overactive bladder (OAB) syndrome, with or without urinary incontinence (UI). There have been some studies that suggested a correlation between the overall decrease in estrogen and the occurrence of these symptoms [7-10]. The importance of identifying these symptoms and correlating them to the treatment can help the health team to make decisions about management, since the treatment will be done for at least five years, and requires the women's understanding and adherence to the therapy [11].

The objective of this study was to observe the frequency and gravity of urinary symptoms in women with breast cancer being treated with oral hormone therapy.

## **Methods**

### *Settings*

Cross sectional study with 58 women with breast cancer being treated with oral hormone therapy. It was conducted at the hormone therapy dispensing pharmacy of a public university hospital, specialized in women's health at the University of Campinas (UNICAMP), Brazil. Women were selected after receiving their medication from a pharmacist or a technician and signed the consent form if they agreed to participate. The participants were interviewed once from June to October 2016, with a convenience sample. Demographic data was collected, and the questionnaires were applied.



### *Inclusion/Exclusion criteria, variables*

Inclusion criteria were: agree to participate in the study and sign the consent form, be over 18 years old, with no limitation of age, start or be in treatment with tamoxifen or aromatase inhibitor during the study period, be followed at the hospital and be available to participate in the interview in person. Exclusion criteria were: not be legally capable, and women who had history of treatment for OAB with medication.

Independent variable was treatment with hormone therapy in women with breast cancer. Dependent variables were: urinary incontinence (UI) defined as involuntary loss of urine, categorized in yes or no, presented in absolute numbers; stress urinary incontinence (SUI) is a urine leak that happens in situations with increased abdominal pressure, such as lifting weight, coughing and sneezing [12], and overactive bladder (OAB) syndrome, with urinary urgency, with or without urinary incontinence, and no stress urinary incontinence, according to the International Continence Society (ICS) guideline [7,12].

### *Questionnaires*

To identify and evaluate these symptoms, International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ) overactive bladder (OAB) and short form (SF) were used. They are recommended by the International Continence Society and were validated in Portuguese [13,14]. Women were compared regarding treatment with tamoxifen versus aromatase inhibitor, considering age, duration of treatment (months after starting the hormone therapy), and high, medium or low adherence to treatment according to Morisky-Green classification [15].

### *Statistical analysis*

Statistical analysis was performed by Mann-Whitney test, linear regression, with variables transformed to posts, adjusted for duration of treatment and logistic regression adjusted to duration of treatment. Spearman correlation coefficient was used for age and duration of treatment. Multiple analysis with stepwise was used to evaluate the correlation of urinary symptoms and type of treatment, adherence, age and duration of treatment. The SAS System for Windows was used to perform these tests. Significance value was 5%.

This study was approved by the Research Ethics Committee (CAAE: 54977116.0.0000.5404).

## **Results**

Fifty-eight women were interviewed: 42 treated with tamoxifen and 16 with aromatase inhibitor. All women accepted to participate in the study and none were excluded. Average age was  $59 \pm 12$  years in the tamoxifen group and  $56 \pm 11$  in the aromatase inhibitor group. Most

women were Caucasian and had more than five years of formal schooling. In tamoxifen group, about half the women had a partner contrary to the AI group. The majority did not smoke. Duration of treatment varied between groups and inside the group, with women in the first months of treatment, and women in the final months of treatment. High adherence was higher in the AI group. Most women had hormone therapy (HT) as an adjuvant treatment with ductal invasive type BC. There were no association with presence of OAB and duration of treatment ( $p=0.6608$ ). Demographic data is showed in table 1.

Twenty-seven women (46.5%) presented UI symptoms, 15 women (25.8%) had SUI symptoms with involuntary loss “when I cough or sneeze” and 14 (24.1%) women had symptoms of OAB (characterized by answering “urge to urinate and have to run to the bathroom”). The ICIQ-SF scores in BC women using HT were around 11 and 17 from a maximum of 21, and ICIQ-OAB score were around 19 and 55 from a maximum of 56. When we consider a type of treatment, 47% and 44% of BC women using tamoxifen and aromatase inhibitor referred UI. According to the ICIQ SF and ICIQ-OAB scores, there were no differences in the severity of SUI and OAB in the two groups ( $p=0.7534$  and  $0.9149$ ) (table 2).

Multiple analysis with stepwise evaluating ICIQ scores and type of hormonal treatment, adherence, age and duration of treatment showed that women with higher scores in the ICIQ-SF questionnaire had low/medium adherence (OR 4.263, CI 95% 1.275-14.254,  $p=0.0186$ ) and were older (OR 1.055, CI 95% 1.000-1.112,  $p=0.0491$ ) and associated higher scores in the OAB questionnaire with low adherence ( $p=0.170$ ). There was no correlation found among type of treatment (OR 1.133, CI 95% 0.347-3.706,  $p=0.8360$ ) and duration of treatment (OR 1.010, CI 95% 0.982-1.040,  $p=0.4846$ ) with ICIQ-SF and ICIQ-OAB scores. Table 2 shows the symptoms percentages and questionnaires averages for each type of HT.

## Discussion

This study found a high prevalence in this sample of urinary symptoms in BC women using both HT treatments (tamoxifen and aromatase inhibitor) and showed that high scores in urinary questionnaires were associated with HT incomplete adherence, suggesting an association between severity of urinary symptoms and less adherence to treatment.

This study found a large number of women with urinary incontinence symptoms, with more than half having stress urinary incontinence. There was also a considerable number of women with overactive bladder symptoms, higher than in a study with same geographic characteristics and age (average age 52.5 years old) that found 23.6% of women with urinary incontinence, 6.4% had SUI and 7.8% had urinary urgency [8]. However, these numbers vary

a lot considering the age groups [16,17]. This study also found high scores of SUI and OAB, indicating the severity of symptoms in this population. Estrogen is the one female hormone that has an effect on voiding function. Animal and epidemiologic studies related estrogen deficiency and OAB symptoms, because OAB could be explained as a storage symptom disorder [10]. As oral HT's purpose is to decrease estrogen levels and its effect on BC tumor cells, it induces hypoestrogenism and therefore worsens the urinary symptoms [8,9].

These urinary symptoms were associated with older age and incomplete adherence. The symptoms can be affecting the way women see their treatment and how compliant they are. It was not correlated to time of treatment, indicating that these symptoms can appear at any moment, and not only if the woman is being treated for a long time. A large Taiwanese population study compared women from 18 to 40 years old with BC being treated with HT with a group without cancer, and observed that the women being treated had higher incidence of overactive bladder symptoms, in the first three years of treatment, than the control group, indicating the role of estrogen in voiding function [10]. This study compared two oral treatments, and observed the symptoms, with no difference between them, and in all times of treatment, with no difference as well.

Limited information about UI symptoms comparing the most used oral hormone therapies increases the importance of this research, this study also aimed to collect some information on this topic at a reference women's health hospital.

Limitations of this study include a difference between interviewed women in each group, due to the number of women being treated with tamoxifen at the studied women's hospital is three times bigger than the ones being treated with aromatase inhibitor, making it more probable to interview women in treatment with tamoxifen than with AI. Also, the interviews could only be performed during the time the researcher was at the distribution pharmacy and with the woman being treated, and not with other people that retrieved the medication with the prescription. Some demographic data was retrieved from medical records, and not from the interviewer. Another limitation is the study design, being a cross-sectional study, prevents proving causality between urinary symptoms and hormone therapy. Future prospective studies are necessary to better establish this association.

## **Conclusion**

This study showed a high prevalence of urinary symptoms, including SUI and OAB in women with BC being treated with oral HT and showed that the gravity of urinary symptoms was associated with incomplete adherence and age in women without difference between the

two HT. The health professionals following these women should be alert about these symptoms, since it can influence in quality of life and compliance to the treatment.

**Conflict of Interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgements**

To the team of hormone therapy pharmacy at CAISM and to the research group in Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care of UNICAMP.

**Funding**

This work was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D, Forman D, Bray F (2013) GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/>, accessed on day/month/year. Accessed October 09 2017
2. Lohrich C, Piccart M, Mama ICd, Pollock RE, Doroshow JH, Khayat D, Nakao A, O'Sullivan BE (2004) Manual de Oncologia Clínica da UICC. 8th edn. Wiley, New Jersey
3. UpToDate [Internet]. [www.update.com](http://www.update.com). Accessed September 28 2017
4. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Rowden D, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ (2014) Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 32 (21):2255-2269. doi:10.1200/JCO.2013.54.2258
5. Osborne CK (1998) Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 339 (22):1609-1618. doi:10.1056/NEJM199811263392207
6. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, Saunders C, Roche N, Mansel RE, von Minckwitz G, Bonanni B, Palva T, Howell A, investigators I-I (2014) Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 383 (9922):1041-1048. doi:10.1016/S0140-6736(13)62292-8
7. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A, Society SS-cotIC (2002) The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21 (2):167-178
8. Juliato CR, Baccaro LF, Pedro AO, Costa-Paiva L, Lui-Filho J, Pinto-Neto AM (2016) Subjective urinary urgency in middle age women: A population-based study. *Maturitas* 85:82-87. doi:10.1016/j.maturitas.2015.12.009
9. Baumgart J, Nilsson K, Stavreus-Evers A, Kask K, Villman K, Lindman H, Kallak T, Sundström-Poromaa I (2011) Urogenital disorders in women with adjuvant endocrine therapy after early breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 204 (1):26.e21-27. doi:10.1016/j.ajog.2010.08.035

10. Cheng CL, Li JR, Lin CH, de Groat WC (2016) Positive association of female overactive bladder symptoms and estrogen deprivation: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 95 (28):e4107. doi:10.1097/MD.00000000000004107
11. (EBCTCG) EBCTCG (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365 (9472):1687-1717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0
12. Haylen BT, Maher CF, Barber MD, Camargo S, Dandolu V, Digesu A, Goldman HB, Huser M, Milani AL, Moran PA, Schaer GN, Withagen MI (2016) An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP). In: *Int Urogynecol J*, vol 27. vol 2. England, pp 165-194. doi:10.1007/s00192-015-2932-1
13. Pereira SB, Thiel RoR, Ricetto C, Silva JM, Pereira LC, Herrmann V, Palma P (2010) [Validation of the International Consultation on Incontinence Questionnaire Overactive Bladder (ICIQ-OAB) for Portuguese]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 32 (6):273-278
14. Tamanini JTN, Dambros M, D'Ancona CAL, Palma PCR, Rodrigues Netto Jr N (2004) Validação para o português do "International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form" (ICIQ-SF). *Revista de Saúde Pública* 38:438-444
15. Morisky DE, Green LW, Levine DM (1986) Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 24 (1):67-74
16. Reigota RB, Pedro AO, de Souza Santos Machado V, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM (2016) Prevalence of urinary incontinence and its association with multimorbidity in women aged 50 years or older: A population-based study. *Neurourol Urodyn* 35 (1):62-68. doi:10.1002/nau.22679
17. Soler R, Gomes CM, Averbek MA, Koyama M (2017) The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in Brazil: Results from the epidemiology of LUTS (Brazil LUTS) study. *Neurourol Urodyn*. doi:10.1002/nau.23446

**Tables**

Table 1. Demographic data divided by treatment

Characteristics	Tamoxifen (n=42)	Aromatase inhibitor (n=16)
Age ( $\bar{x}\pm SD$ )	59 $\pm$ 12	56 $\pm$ 11
Ethnicity n(%)		
Caucasian	33 (78%)	15 (94%)
Non-caucasian	9 (22%)	1 (6%)
Schooling(years) n(%)		
$\leq 4$	5 (12%)	0
5-8	17 (40%)	8 (50%)
9-11	7 (17%)	1 (6%)
$\geq 12$	13 (31%)	7 (44%)
Marital status n(%)		
With a partner	24 (57%)	4 (25%)
Without a partner	18 (43%)	12 (75%)
Smoking n(%)		
Yes/Ex-smoker	4 (10%)	2 (12%)
No	38 (90%)	14 (88%)
Physical activity ( $\geq 2x$ weekly) n(%)		
Yes	16 (38%)	8 (50%)
No	26 (62%)	8 (50%)
Duration of treatment( $\bar{x}$ month $\pm SD$ )	25 $\pm$ 15	17 $\pm$ 25
High adherence	17 (40%)	9 (56%)
Adjuvant treatment	40 (95%)	13 (81%)
Histologic type n(%)		
ductal invasive	27 (64%)	9 (56%)
other	15 (36%)	7 (44%)
Comorbidities n(%)	26 (62%)	9 (56%)
Hipertension	15 (36%)	2 (12%)
Diabetes	6 (14%)	1 (6%)
Dyslipidemia	3 (7%)	2 (12%)
Hypothyroidism	4 (9%)	1 (6%)

 $\bar{x}\pm SD$ : average  $\pm$  standard deviation

Table 2. Symptoms and questionnaires divided by type of treatment

Symptoms n (%)	Tamoxifen (n=42)	Aromatase inhibitor (n=16)	p-value
ICIQ – SF ( $\chi \pm \text{SD}$ )	4.6 $\pm$ 6.1	3.4 $\pm$ 5.2	0.7534
SUI [n (%)]	11 (26%)	4 (25%)	
UI [n (%)]	20 (47%)	7 (44%)	
ICIQ – OAB ( $\chi \pm \text{SD}$ )	11.0 $\pm$ 14.9	6.7 $\pm$ 7.6	0.9149
OAB [n (%)]	10 (24%)	4 (25%)	

SUI: stress urinary incontinence, UI: urinary incontinence, OAB: overactive bladder,  
 $\chi \pm \text{SD}$ : average  $\pm$  standard deviation



## 6. DISCUSSÃO

Nesse estudo foi possível observar uma baixa adesão ao tratamento, independente do tipo de tratamento, altos valores de qualidade de vida, com algumas diferenças entre os tratamentos, e uma alta prevalência de sintomas urinários com ambos os tratamentos.

Menos da metade das mulheres tiveram adesão completa, não havendo diferença entre os grupos. As demais mulheres responderam ter esquecido de tomar o medicamento e/ou variar o horário de tomar o medicamento. Apenas uma mulher declarou querer parar de tomar o medicamento por evento adverso (corrimento e tontura). A baixa/média adesão foi relacionada com eventos adversos à terapia sistêmica e maiores estágios da doença.

Estudos da literatura variam muito em metodologia para avaliar adesão e nos próprios números de mulheres completamente aderidas ao tratamento, devido diferenças em idade, local de estudo, estágio da doença, tipos de tratamento, entre outros fatores que podem influenciar na adesão (57-59). O estudo de van de Water *et al.* (2012) avaliou a persistência ao tratamento separado por faixas de idade, avaliou a adesão a cada três meses no primeiro ano e depois anualmente nos anos subsequentes até os cinco anos de tratamento. Observou-se que 8,1% das mulheres que desistiram do tratamento no primeiro ano, eram em mulheres com maior idade e principalmente devido aos eventos adversos (58). Um estudo que também comparou tamoxifeno e IA encontrou 55% das mulheres com não aderência ao tratamento, em que a maior parte disse ter esquecido de tomar o medicamento, sendo esses resultados aferidos através de um questionário simples (60).

A média de qualidade de vida global foi de uma porcentagem alta para os dois grupos, sem diferença entre eles. Entretanto, as mulheres em tratamento com inibidor de aromatase tiveram melhor pontuação nas funções do dia a dia, e menos sintomas na mama, domínios dos questionários de qualidade de vida (EORTC-QLQ30 e EORTC-BR23, respectivamente). Esse resultado não foi observado no estudo de Kool *et al* com 471 mulheres em terapia estendida depois dos 5 anos iniciais de tamoxifeno (49).

Quando comparados com os valores referência apresentados pelo grupo que criou os questionários (61), as mulheres entrevistadas no CAISM apresentaram valores melhores, o que demonstra um bom seguimento oferecido pelo hospital. Existem alguns domínios que apresentam pontos de melhoria, como o de eventos adversos à terapia, com sintomas de fogacho como um dos mais comuns, e de maior incômodo para as mulheres, mas que é um dos eventos adversos previstos em bula, como consequência do mecanismo de ação

dos medicamentos (20, 62). É importante o acompanhamento dessas mulheres, pois o tratamento é realmente importante em diminuir recidiva e metástases, e a qualidade de vida geral dessas mulheres foi avaliada em 74,6% por elas no questionário de qualidade de vida, comparado com outros estudos de qualidade de vida (49, 63, 64).

Nesse estudo comparamos dois tratamentos, com grupos parecidos de mulheres, não obtendo diferença entre qualidade de vida entres eles, apenas com diferença em função e sintomas da mama que foram melhores nas mulheres em tratamento com inibidor de aromatase. Sintomas urogenitais também são comuns e devem ter uma atenção especial, principalmente porque os tratamentos convencionais não são aplicados para mulheres com câncer de mama (65).

Nesse estudo também observamos a prevalência de sintomas urinário nas mulheres com câncer de mama em tratamento com hormonioterapia, observando uma alta prevalência de incontinência urinária (46,5%), sendo que 25,8% com incontinência urinária de estresse e ainda 24,1% das mulheres com sintomas de bexiga hiperativa, caracterizada como urgência de chegar ao banheiro, com ou sem perda de urina. Essa prevalência é maior que a encontrada em outros estudos. Estudo realizado com 749 mulheres sem câncer de mama no mesmo local desse trabalho, identificou 23,7% de mulheres com perda de urina entre as mulheres com bexiga hiperativa. Não foi encontrada associação com o estado menopausal, mas a maioria do grupo já estava na pós menopausa. A associação encontrada foi com ooforectomia bilateral e secura vaginal, ambos relacionados com a diminuição de estrógeno, podendo-se inferir a relação da menor quantidade de estrógeno e a presença de sintomas urogenitais (3). Por se sugerir essa relação, esse estudo busca os sintomas urinários em mulheres em terapia específica para diminuição de estrógeno como ação contra o câncer de mama.

Um estudo populacional de Taiwan, com mulheres de 18 a 40 anos com câncer de mama usando hormonioterapia foram comparadas com mulheres da mesma idade sem câncer, indicou o papel do estrógeno na capacidade de esvaziamento da bexiga urinária, já que as mulheres com privação de estrógeno causada pelo tratamento tiveram maior incidência de bexiga hiperativa nos primeiros três anos do tratamento (66). A maioria das reações adversas ao tratamento estão relacionadas com a diminuição da concentração de estrógeno.

Os tecidos do sistema urogenital feminino são bastante sensíveis ao estrógeno, dando origem a uma variedade de sintomas que são conhecidos como síndrome urogenital da menopausa (GSM), que incluem bexiga hiperativa e perda de urina, que devem ser

diagnosticados e tratados com atenção, já que não é possível o tratamento com reposição hormonal (65, 67).

A maior pontuação no questionário de incontinência urinária (ICIQ-SF) foi associada a adesão incompleta e maior idade, e no questionário de bexiga hiperativa (ICIQ-OAB), com adesão incompleta, sugerindo uma associação com o tratamento, que diminui os efeitos do estrógeno no organismo (3, 66). Algumas medidas não farmacológicas que podem contribuir para a melhora desses sintomas é diminuir consumo de bebidas com cafeína e diminuir o consumo de líquidos antes de dormir para evitar acordar durante a noite. Além dos sintomas urogenitais, as mulheres podem apresentar outras reações adversas ao tratamento, como fogachos, a reação adversa mais frequente e que podem atrapalhar a adesão ao tratamento e até mesmo a qualidade de vida das mulheres. Nesse estudo, a baixa/média adesão está relacionada com eventos adversos à terapia.

A equipe que acompanha a mulher durante o tratamento oral também varia, nem sempre chegando à equipe médica problemas relacionados ao tratamento. Esse estudo foi realizado em um hospital público, em que as mulheres recebem gratuitamente o medicamento, seja tamoxifeno ou inibidor de aromatase, uma vez ao mês, podendo até ser dispensado para outra pessoa que possua a prescrição e um documento dessa mulher (por exemplo, o motorista da van da cidade que retira os medicamentos para todas as mulheres da cidade em questão, ou uma mulher que foi retirar o medicamento dela própria e também retirou o da amiga). Isso é uma facilidade em parte do tratamento, já que muitas das mulheres que fazem o acompanhamento no CAISM são de outras regiões não tão próximas de Campinas, fazendo com que elas se esforcem para comparecer à consulta com o médico, e busquem outras opções para receberem o tratamento mensal.

O único método de medida da adesão foi o questionário Morisky-Green, não sendo contados os comprimidos, ou com outro método direto de avaliação. Procurou-se deixar a mulher confortável em responder as perguntas, podendo-se assumir que os valores apresentados se aproximam da realidade. Além disso, as mulheres que fazem uso de outros medicamentos relataram maior cuidado no uso da hormonioterapia do que com os outros medicamentos, mas na entrevista foi enfatizada a importância da realização de todos os tratamentos de forma coerente com o prescrito.

Os valores de adesão variam entre os estudos, entre tratamentos, entre métodos de avaliação, mas o consenso é que a adesão é baixa e é afetada por muitos fatores como a doença, reações adversas, facilidade de administração, além de fatores do próprio usuário.

Por isso é importante a presença de uma equipe acompanhando essas mulheres para reforçar a relevância dos tratamentos e da sua correta utilização (37).

Avaliar a qualidade de vida é complexo, e os questionários validados são a única maneira disponível para colocar números e realizar comparação entre estudos.

Pelo tipo de estudo, não foi realizado o acompanhamento das mulheres depois da primeira entrevista, não podendo ser avaliado se a conversa com o farmacêutico ajudou a mulher a compreender melhor os riscos e benefícios do seu tratamento com a hormonioterapia oral. Depois de um ano da entrevista, os protuários das participantes foram revisados, e não houve desistência do tratamento por nenhuma das mulheres, apenas troca por outro medicamento quando necessário. Algumas mulheres apresentaram algumas queixas recorrentes, como dor de cabeça, enjoo, fogacho, sendo indicadas medidas não farmacológicas para aliviar esses efeitos, por exemplo, tomar o medicamento antes de dormir, tomar o medicamento com estômago cheio, usar roupas leves e praticar exercícios leves regularmente. As mulheres que apresentaram queixas mais graves como sangramento e corrimento vaginal, foram orientadas a procurarem um médico para realização de exames. A adesão pode ser uma maneira indireta de avaliar a segurança e eficácia do tratamento, e da qualidade de vida dessas mulheres.

Existem poucos estudos que compararam os tratamentos em relação a adesão, qualidade de vida e os sintomas urinários em mulheres com câncer de mama em tratamento com hormonioterapia oral. Esse estudo pretendeu atender 50 mulheres, sendo entrevistadas 58 no total. Apesar de ter cumprido com o proposto, ainda é um tamanho amostral pequeno para uma generalização dos resultados, sendo possível mostrar apenas uma tendência aos resultados. Além do mais, os dois grupos apresentam um número de mulheres diferente, uma vez que quase três vezes mais mulheres usam tamoxifeno do que as que usam inibidores de aromatase. Todos os questionários são com as respostas das mulheres entrevistadas, não sendo possível uma confirmação direta de adesão e sintomas urogenitais, principalmente. Outro fator limitante foi o período de coleta de dados, somente quando a pesquisadora encontrava-se na farmácia de dispensação de hormonioterápicos, e as entrevistas só puderam ser realizadas com as mulheres que fazem uso dos medicamentos, não podendo ser entrevistados parentes ou responsáveis por apenas fazer a retirada do medicamento. Como esse é um estudo de corte transversal com um tamanho amostral pequeno, são necessários estudos futuros, prospectivos, para confirmação de causa e efeito entre o tratamento com hormonioterapia e eventos

urinários, e o acompanhamento da adesão e qualidade de vida ao longo do período todo do tratamento.

## **7. CONCLUSÕES**

A adesão das mulheres com câncer de mama em tratamento com dois tipos de hormonioterapia foi baixa, com menos da metade das mulheres tendo alta adesão, porém sem diferenças nas mulheres em uso de tamoxifeno ou inibidor de aromatase.

A baixa/média adesão foi relacionada a eventos adversos à terapia sistêmica e maiores estágios da doença.

Mulheres em tratamento com inibidor de aromatase tiveram melhores pontuações no domínio de funcionamento diário e menor em sintomas na mama do que as em tratamento com tamoxifeno. Porém, a qualidade de vida global foi semelhante entre os tratamentos.

A prevalência de sintomas urinários em mulheres com câncer de mama em tratamento com hormonioterapia, foi alta, com 46,5% das mulheres com sintomas de incontinência urinária, sendo 25,8% de incontinência urinária de estresse, e 24,1% apresentaram sintomas de bexiga hiperativa, sem diferença entre os dois tratamentos e os sintomas urinários.

Maiores pontuações de sintomas urinários foram associados a baixa/média adesão e maior idade.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2255-69.
2. Baumgart J, Nilsson K, Stavreus-Evers A, Kask K, Villman K, Lindman H, et al. Urogenital disorders in women with adjuvant endocrine therapy after early breast cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(1):26.e1-7.
3. Juliato CR, Baccaro LF, Pedro AO, Costa-Paiva L, Lui-Filho J, Pinto-Neto AM. Subjective urinary urgency in middle age women: A population-based study. *Maturitas*. 2016;85:82-7.
4. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;134(2):459-78.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
6. Saúde Md, (INCA) INdCJAGdS. INCA e Ministério da Saúde apresentam estimativas de câncer para 2016 [Internet] Rio de Janeiro, Brasil: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA); 2016 [Available from: [//www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp](http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp).
7. Vigilância INdCJAGdSICdPe. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017.
8. Saúde Md, (INCA) INdCJAGdS. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil Rio de Janeiro, Brasil: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA); 2015 [Available from: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro\\_deteccao\\_precoce\\_final.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf).
9. Sumário Executivo. Políticas e Ações para Prevenção do Câncer no Brasil. Alimentos, Nutrição e Atividade Física, (2009).
10. Saúde Md, (INCA) INdCJAGdS. R esumo. Alimentos, Nutrição, Atividade Física e Prevenção do Câncer. Uma perspectiva global. Rio de Janeiro, Brasil: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA); 2007. p. 12.
11. Vajpeyi R. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *Journal of Clinical Pathology*. 2005;58(6):671-2.
12. Lohrich C, Piccart M, Mama ICd, Pollock RE, Doroshov JH, Khayat D, et al. *Manual de Oncologia Clínica da UICC*. 8th ed. New Jersey: Wiley; 2004.
13. Saúde Md, (INCA) INdCJAGdS. Programa de Controle do Câncer de Mama Rio de Janeiro, Brasil: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA); 2016 [Available from: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes\\_programas/site/home/nobrasil/programa\\_controle\\_cancer\\_mama/tratamento](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/tratamento).
14. Bertino JR. *Encyclopedia of Cancer*. 2nd ed: Academic Press; 2002.
15. Dowsett M, Cuzick J, Howell A, Jackson I, Group AT. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy

- for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the 'Arimidex and tamoxifen alone or in combination' (ATAC) trial. *Br J Cancer*. 2001;85(3):317-24.
16. Rubovszky G, Horváth Z. Recent Advances in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2017;20(2):119-31.
  17. Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;76(1):27-36.
  18. UpToDate [Internet] [Available from: [www.update.com](http://www.update.com).
  19. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*. 2010;340:c693.
  20. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1998;339(22):1609-18.
  21. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9922):1041-8.
  22. Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer*. 2002;95(9):2006-16.
  23. González-Martin G, Joo I, Sánchez I. Evaluation of the impact of a pharmaceutical care program in children with asthma. *Patient Educ Couns*. 2003;49(1):13-8.
  24. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):533-43.
  25. Iglésias-Ferreira P, Santos HJ. *Manual de Dispensação Farmacêutica*. 2nd ed. Lisboa: Grupo de Investigação em Cuidados Farmacêuticos da Universidade Lusófona; 2009.
  26. Strand LM, Cipolle RJ, Morley PC. Documenting the clinical pharmacist's activities: back to basics. *Drug Intell Clin Pharm*. 1988;22(1):63-7.
  27. Cipolle RJ, Strand L, Morley P. *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide*. 2nd ed: McGraw-Hill Medical; 2004.
  28. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP*. 1990;24(11):1093-7.
  29. Lyra DP, Rocha CE, Abriata JP, Gimenes FR, Gonzalez MM, Pelá IR. Influence of Pharmaceutical Care intervention and communication skills on the improvement of pharmacotherapeutic outcomes with elderly Brazilian outpatients. *Patient Educ Couns*. 2007;68(2):186-92.
  30. Weingart SN, Toro J, Spencer J, Duncombe D, Gross A, Bartel S, et al. Medication errors involving oral chemotherapy. *Cancer*. 2010;116(10):2455-64.
  31. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(9):652-61.
  32. Bedell CH. A changing paradigm for cancer treatment: the advent of new oral chemotherapy agents. *Clin J Oncol Nurs*. 2003;7(6 Suppl):5-9.
  33. Hartigan K. Patient education: the cornerstone of successful oral chemotherapy treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2003;7(6 Suppl):21-4.
  34. Schott S, Schneeweiss A, Reinhardt J, Bruckner T, Domschke C, Sohn C, et al. Acceptance of oral chemotherapy in breast cancer patients - a survey study. *BMC Cancer*. 2011;11:129

35. Allenet B, Baudrant M, Lehmann A, Gauchet A, Roustit M, Bedouch P, et al. [How can we evaluate medication adherence? What are the methods?]. *Ann Pharm Fr*. 2013;71(2):135-41.
36. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
37. Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, Fishbein JN, MacDonald J, Stagl J, et al. A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. *Oncologist*. 2016;21(3):354-76.
38. SA S, JS G, N S. *Coping With Chronic Illness: A Cognitive-Behavioral Therapy Approach for Adherence and Depression*. New York: Oxford University Press. 2007.
39. Burich R, DeGregorio M. Current treatment options for vulvovaginal atrophy. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 2011;6(2):141-51.
40. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78.
41. Speroff L. The perimenopause: definitions, demography, and physiology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002;29(3):397-410.
42. Garabeli Cavalli Kluthcovsky AC, Urbanetz AA, de Carvalho DS, Pereira Maluf EM, Schlickmann Sylvestre GC, Bonatto Hatschbach SB. Fatigue after treatment in breast cancer survivors: prevalence, determinants and impact on health-related quality of life. *Support Care Cancer*. 2012;20(8):1901-9.
43. Champion VL, Wagner LI, Monahan PO, Daggy J, Smith L, Cohee A, et al. Comparison of younger and older breast cancer survivors and age-matched controls on specific and overall quality of life domains. *Cancer*. 2014;120(15):2237-46.
44. Conde DM, Pinto-Neto AM, Cabello C, Sá DS, Costa-Paiva L, Martinez EZ. Menopause symptoms and quality of life in women aged 45 to 65 years with and without breast cancer. *Menopause*. 2005;12(4):436-43.
45. Kilickap S, Hayran M, Cakir B, Cilingiroglu N, Erman M, Buyukdamgaci G, et al. Effect of endocrine therapy on quality of life and cognitive functions in patients with breast cancer. *Breast Care (Basel)*. 2013;8(2):128-32.
46. van Nes JG, Fontein DB, Hille ET, Voskuil DW, van Leeuwen FE, de Haes JC, et al. Quality of life in relation to tamoxifen or exemestane treatment in postmenopausal breast cancer patients: a Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) Trial side study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(1):267-76.
47. Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A, et al. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100(3):273-84.
48. The Development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (the WHOQOL). In: Orley J, Kuyken W, editors. *Quality of Life Assessment: International Perspectives: Proceedings of the Joint-Meeting Organized by the World Health Organization and the Fondation IPSEN in Paris, July 2 – 3, 1993*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1994. p. 41-57.
49. Kool M, Fontein DB, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Nortier JW, Rutgers EJ, Marang-van de Mheen PJ, et al. Long term effects of extended adjuvant endocrine therapy on quality of life in breast cancer patients. *Breast*. 2015;24(3):224-9.
50. Haylen BT, Maher CF, Barber MD, Camargo S, Dandolu V, Digesu A, et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society

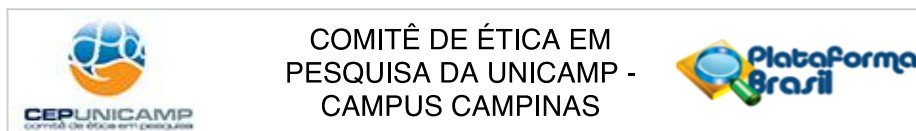


(ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP). *Int Urogynecol J*. 27. England 2016. p. 165-94.

51. Tamanini JTN, Dambros M, D'Ancona CAL, Palma PCR, Rodrigues Netto Jr N. Validação para o português do "International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form" (ICIQ-SF). *Revista de Saúde Pública*. 2004;38:438-44.
52. Michels FA, Latorre MoR, Maciel MoS. Validity, reliability and understanding of the EORTC-C30 and EORTC-BR23, quality of life questionnaires specific for breast cancer. *Rev Bras Epidemiol*. 2013;16(2):352-63.
53. Agresti A, Finlay B. *Statistical Methods for the Social Sciences*. San Francisco: Dellen Publishing Company; 1986.
54. Conover WJ, Iman RL. *Rank Transformations as a Bridge Between Parametric and Nonparametric Statistics* 1981.
55. Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics*. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1999.
56. Stevens J. *Applied Multivariate Statistics for the Social Sciences*. 2nd ed. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1992.
57. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9453):60-2.
58. van de Water W, Bastiaannet E, Hille ET, Meershoek-Klein Kranenbarg EM, Putter H, Seynaeve CM, et al. Age-specific nonpersistence of endocrine therapy in postmenopausal patients diagnosed with hormone receptor-positive breast cancer: a TEAM study analysis. *Oncologist*. 2012;17(1):55-63.
59. Banning M. Adherence to adjuvant therapy in post-menopausal breast cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012;21(1):10-9.
60. Atkins L, Fallowfield L. Intentional and non-intentional non-adherence to medication amongst breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2006;42(14):2271-6.
61. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, et al. EORTC QLQ-C30 reference values manual. 2008.
62. Trialists' Group TA. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the 'Arimidex™ and Tamoxifen Alone or in Combination' (ATAC) trial. *British Journal of Cancer*. 2001;85(3):317-24.
63. (EBCTCG) EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
64. Patterson RE, Saquib N, Natarajan L, Rock CL, Parker BA, Thomson CA, et al. Improvement in self-reported physical health predicts longer survival among women with a history of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(2):541-7.
65. Juliato PT, Rodrigues AT, Stahlschmidt R, Juliato CR, Mazzola PG. Can polyacrylic acid treat sexual dysfunction in women with breast cancer receiving tamoxifen? *Climacteric*. 2017;20(1):62-6.
66. Cheng CL, Li JR, Lin CH, de Groat WC. Positive association of female overactive bladder symptoms and estrogen deprivation: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4107.
67. Sousa MS, Peate M, Jarvis S, Hickey M, Friedlander M. A clinical guide to the management of genitourinary symptoms in breast cancer survivors on endocrine therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(4):269-85.

## 9. ANEXOS

Anexo 1: Parecer Consubstanciado CEP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes oncológicas em uso de hormonioterapia oral

**Pesquisador:** Rebeca Stahlschmidt

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 54977116.0.0000.5404

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.563.125

**Apresentação do Projeto:**

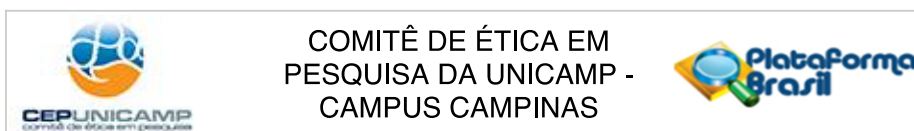
O câncer de mama é a segunda causa de câncer mais comum, e a mais frequente entre mulheres. É comum tanto em regiões mais desenvolvidas quanto em menos desenvolvidas, com uma taxa um pouco maior em regiões desenvolvidas. Após cirurgia, quimioterapia e radioterapia, a escolha do tratamento adjuvante é determinada pelo risco de recidiva da doença, se o tumor expressa receptores de estrogênio e pelo estado menopausal (pré ou pós-menopausa). Sendo o tumor primário e tendo positividade para receptores de estrogênio, muitas das terapias envolvem manipulação hormonal, como o uso de modulador de receptor de estrogênio (tamoxifeno), ou diminuição da concentração de estrogênio no organismo.

Como o tamoxifeno e os inibidores de aromatase são medicamentos de uso oral, são considerados como tratamento de alta conveniência ao paciente, mas ainda assim existe um grande número de pacientes que deixam de fazer uso do medicamento por apresentarem eventos adversos e piora na qualidade de vida.

São frequentes os relatos de sintomas vaginais como irritação, corrimento, dor, secura vaginal, em pesquisa clínica com hormonioterapia, mas ainda existem poucos estudos que relatem sintomas urogenitais.

Justificativa do estudo:

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



Continuação do Parecer: 1.563.125

O uso de hormonioterapia oral como tratamento adjuvante em mulheres com câncer de mama tem comprovados benefícios com relação ao tratamento oncológico, com diminuição das recidivas e metástases, porém a adesão a este tratamento é fundamental para a efetividade do mesmo. Por outro lado, os sintomas urogenitais são frequentes nessas mulheres usuárias de hormonioterapia e podem impactar na adesão ao tratamento. A identificação da prevalência desses sintomas e da adesão ao tratamento permitem uma melhor orientação quanto ao uso da hormonioterapia com tamoxifeno ou inibidores de aromatase. Outro ponto é a análise da qualidade de vida das mulheres, e como são afetadas ou não pelo tratamento com hormonioterapia. O acompanhamento farmacoterapêutico pode identificar os problemas relacionados a medicamento, inclusive a adesão, contudo não é realizado rotineiramente no Brasil. A entrevista farmacêutica tem a intenção de deixar a mulher mais confortável ao discutir sobre a terapia e relatar o que a tem atrapalhado em seguir corretamente a posologia, podendo contribuir para a adesão e o sucesso do tratamento.

**Objetivos:** Realizar e avaliar o acompanhamento farmacoterapêutico de mulheres com câncer de mama usuárias de hormonioterapia como tratamento adjuvante.]

**Metodologia:** Nesse ensaio clínico não randomizado, será realizado durante seis meses o acompanhamento farmacoterapêutico de mulheres em tratamento com tamoxifeno ou inibidor de aromatase atendidas no Hospital da Mulher Dr. José Aristodemo Pinotti (CAISMUNICAMP). As pacientes incluídas serão divididas em dois grupos:

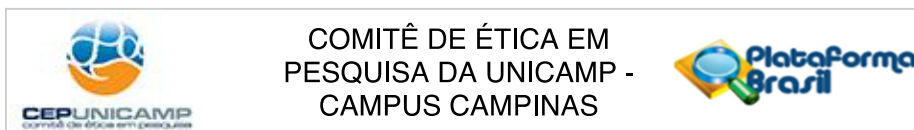
GV - virgens de tratamento, no momento em que receberem a primeira prescrição do hormonioterápico e retirarem o medicamento na farmácia de dispensação do hospital em estudo e

GT - pacientes já em tratamento com hormonioterápicos.

Serão incluídas todas as pacientes que recebem o tratamento com tamoxifeno ou inibidor de aromatase, que atenderem aos critérios de inclusão na pesquisa e que aceitarem participar do estudo mediante assinatura de TCLE. O acompanhamento farmacoterapêutico das pacientes será realizado através do método PWD (Pharmacist's Workup of Drug Therapy). Serão aplicados durante as entrevistas os questionários: Morisky Green, Perda de Urina (ICIQ-SF) e Bexiga Hiperativa (ICIQ-OAB) e de Qualidade de Vida (EORTC QLQ-C30/BR-23). Pretende-se avaliar a adesão ao tratamento, a presença e a incidência de sintomas urinários de Bexiga Hiperativa e o quanto a terapia e esse sintoma afetam a qualidade de vida das pacientes em uso de hormonioterápicos.

**Análise de dados:** Será realizado Teste t para amostras pareadas para comparação das médias

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



Continuação do Parecer: 1.563.125

iniciais e finais resultantes da avaliação dos questionários perda de urina, bexiga hiperativa, EORTC QLQ-C30/BR- 23, e entre os dois grupos. A comparação dos resultados de avaliação da adesão ao tratamento pelo Morisky Green será realizada com o teste de Wilcoxon, através do software SPSS 13.0.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### Objetivo Principal

Realizar e avaliar o acompanhamento farmacoterapêutico de mulheres com câncer de mama usuárias de hormonioterapia como tratamento adjuvante.

##### Objetivos Específicos

- Avaliar a adesão das mulheres ao tratamento com hormonioterapia.
- Identificar a frequência dos sintomas urogenitais em mulheres com câncer de mama antes e após o uso de tamoxifeno ou inibidor de aromatase.
- Avaliar o impacto dos sintomas urogenitais decorrentes do uso de hormonioterapia na adesão ao tratamento e qualidade de vida dessas mulheres.
- Associar a adesão com o tempo de uso da medicação.
- Associar a presença de sintomas urogenitais com o tempo de uso da medicação

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

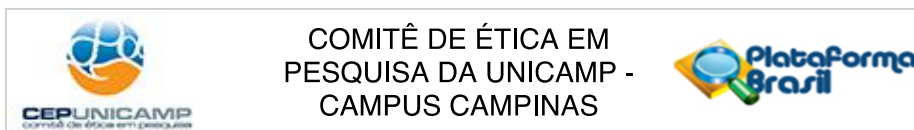
Não há riscos previsíveis, mas pode haver um desconforto para responder os questionários, já que o tempo de duração da entrevista é de trinta a quarenta minutos.

Os benefícios deste estudo serão esclarecer dúvidas associadas ao uso da hormonioterapia oral, além da presença de sintomas urogenitais. Você será acompanhada por um farmacêutico a cada retirada do medicamento, recebendo esclarecimentos sobre a terapia antineoplásica e os demais medicamentos que por ventura fizer uso. Tais orientações incluem melhores horários e como tomar o medicamento (ex. com água, após as refeições, se podem ser tomados juntos, entre outros), cuidados com uso e armazenamento de seus medicamentos.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de Mestrado do Programa de Pós-Graduação Ciências Médicas a ser realizado no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher – CAISM - UNICAMP.

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



Continuação do Parecer: 1.563.125

**Equipe de Pesquisa**

Cássia Raquel Teatin Juliato

Priscila Gava Mazzola

Rebeca Stahlschmidt

Local de estudo e seleção das participantes:

1- Local do estudo: Serviço de Farmácia do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM/UNICAMP

responsável: Farmacêutica Especialista Aline Antonioli de Barros

Serão 7 entrevistas, uma a cada mês que a mulher venha retirar a medicação na farmácia. A inclusão será por conveniência, segundo página de rosto e projeto modelo plataforma Brasil um total de 50.

Em aspectos éticos do projeto completo declara: Será mantido o sigilo das informações e as pacientes serão identificadas apenas por números, dados serão armazenados com a pesquisadora por dois anos. Serão respeitados os princípios contidos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde de 2012 e os princípios éticos propostos na Declaração de Helsinki, de 2000.

Critérios de inclusão compreendem: aceitar participar do estudo e assinar o TCLE, ser maior de 18 anos, iniciar ou estar em tratamento com tamoxifeno ou inibidor de aromatase no período do estudo, fazer acompanhamento no ambulatório do Hospital, ter disponibilidade de participar das entrevistas farmacêuticas presencialmente.

Critérios de exclusão: somente retirar o medicamento no hospital sem fazer o acompanhamento ambulatorial, mulheres em uso de hormonioterapia nos últimos seis meses de tratamento, não ser legalmente capaz.

Instrumentos de pesquisa: questionários: Morisky Green, ICQ-SF, ICQ-OAB e EORTC QLQ-C30/BR23.

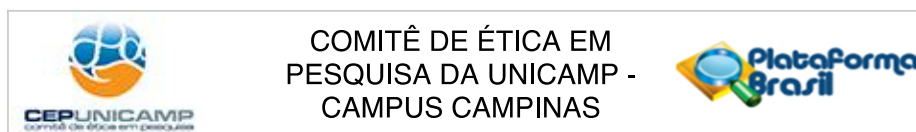
Segundo a pesquisadora todos traduzidos e validados para o português.

Foi inserido no TCLE que a participantes será acompanhada por um farmacêutico a cada retirada do medicamento, recebendo esclarecimentos sobre a terapia antineoplásica e os demais medicamentos que por ventura fizer uso.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Folha de rosto devidamente preenchida e assinada.

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



Continuação do Parecer: 1.563.125

Parecer de aprovação da Comissão de pesquisa Do CAISM /UNICAMP. Projeto 07/2016.

O financiamento da pesquisa foi concedido pelo órgão de fomento CNPq como bolsa de mestrado. Os gastos de orçamento com materiais de escritórios ( R\$ 300,00) serão custeados pelo próprio pesquisador.

Cronograma: início com coleta de dados (Acompanhamento farmacoterapêutico) 06/06/2016 ( por 1 ano) e término em fev 2018.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A seguir é apresentada a pendência do parecer anterior. Número do Parecer: 1.545.020; 15 de maio 2016.

- Não há anuência assinada, carimbada e datada dos responsáveis pelo local onde será realizada coleta de dados. No projeto refere 3 locais, entretanto no projeto completo em Seleção de sujeitos refere apenas a farmácia. Esclarecer e apresentar as devidas anuências.

COMENTÁRIOS: em carta resposta foi informado que as participantes serão selecionadas na farmácia do CAIM. A página 3 do documento Projeto\_Mestrado\_Rebeca\_CEP.pdf de 16/05/2016 contém todas as assinaturas de anuência. PENDÊNCIA ATENDIDA.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

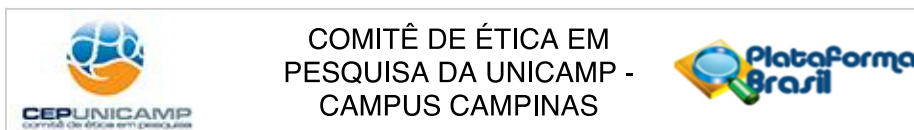
- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso

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



Continuação do Parecer: 1.563.125

normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso.

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

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

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_667648.pdf	16/05/2016 13:54:43		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Rebeca_CEP.pdf	16/05/2016 13:54:11	Rebeca Stahlschmidt	Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP_Rebeca_2.pdf	16/05/2016 13:53:38	Rebeca Stahlschmidt	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/05/2016 12:29:01	Rebeca Stahlschmidt	Aceito
Outros	Parecer_circunstanciado.pdf	07/04/2016 21:00:51	Rebeca Stahlschmidt	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	07/04/2016 20:58:17	Rebeca Stahlschmidt	Aceito

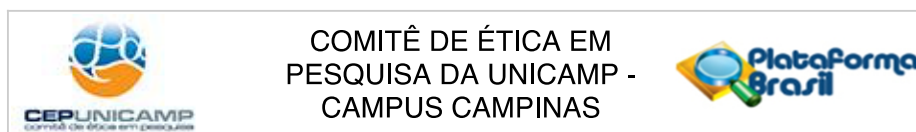
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

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



Continuação do Parecer: 1.563.125

CAMPINAS, 27 de Maio de 2016


---

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

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



Comissão de Pesquisa  
CAISM/UNICAMP



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

<b>IDENTIFICAÇÃO</b>		
1. Título do Projeto: "ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES ONCOLÓGICAS EM USO DE HORMONIOTERAPIA ORAL" (Projeto 07/2016)		
2. Pesquisador Responsável: Rebeca Stahlschmidt e Priscila Gava Mazzola		
3. Instituição do Pesquisador: FCM/Unicamp.		
4. Local onde será realizada a Pesquisa: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM		
5. Nº de inscrição no CEP/FCM: /201 .	6. Grupo:	7. Data de apresentação ao CEP: / /201 .

**APRESENTAÇÃO DO PROJETO:**

8. Visa realizar e avaliar o acompanhamento farmacoterapêutico de mulheres com câncer de mama usuárias de hormonioterapia como tratamento adjuvante. Será realizado um ensaio clínico não randomizado, com seis meses de acompanhamento farmacoterapêutico de mulheres em tratamento com tamoxifeno ou inibidor de aromatase atendidas no Hospital da Mulher Dr. José Aristodemo Pinotti (CAISM-UNICAMP). As pacientes incluídas serão divididas em dois grupos: GV - virgens de tratamento, no momento em que receberem a primeira prescrição do hormonioterápico e retirarem o medicamento na farmácia de dispensação do hospital em estudo e GT - pacientes já em tratamento com hormonioterápicos. Serão incluídas todas as pacientes que recebem o tratamento com tamoxifeno ou inibidor de aromatase, que atenderem aos critérios de inclusão na pesquisa e que aceitem participar do estudo mediante assinatura de TCLE. O acompanhamento farmacoterapêutico das pacientes será realizado através do método PWD (Pharmacist's Workup of Drug Therapy). Serão aplicados durante as entrevistas os questionários: Morisky Green, Perda de Urina (ICIQ-SF) e Bexiga Hiperativa (ICIQ-OAB) e de Qualidade de Vida (EORTC QLQ-C30/BR-23). Pretende-se avaliar a adesão ao tratamento, a presença e a incidência de sintomas urinários de Bexiga Hiperativa e o quanto a terapia e esse sintoma afetam a qualidade de vida das pacientes em uso de hormonioterápicos.

**AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS:**

9. Para este estudo, não há risco envolvido, ao contrário, poderá levar a um incentivo para maior adesão ao uso de medicações de uso contínuo e prolongado e entender as dificuldades e possíveis medidas de apoio ou corretivas.

**COMENTÁRIOS E CONSIDERAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

10. O projeto está bem fundamentado, estruturado e redigido com clareza. Utilizará o comparecimento regular de mulheres já em acompanhamento no CAISM por câncer de mama e em terapia hormonal oral. Tem potencial de entender melhor os efeitos de tratamentos com medicações de uso contínuo, tanto social quanto medicamentoso na adesão ao longo do tempo de seis meses.

**CONSIDERAÇÕES SOBRE OS TERMOS DE APRESENTAÇÃO OBRIGATÓRIA:**

11. O TCLE, informações adicionais e os anexos estão adequados. O Projeto segue as diretrizes da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

**RECOMENDAÇÕES:**

12. Não há.

**CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES:**

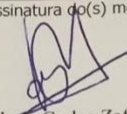
13. Não há.

-1/2-

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

Campinas, 7 de Abril de 2016.

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

  
Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino  
Presidente da Comissão de Pesquisa - DTG/CAISM/Unicamp

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Acompanhamento Farmacoterapêutico de Pacientes Oncológicas em Tratamento com Hormonioterapia Oral****Pesquisadora responsável: Rebeca Stahlschmidt****Número do CAAE: 54977116.0.0000.5404**

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

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

**Justificativa e objetivos:**

O estudo tem como objetivo acompanhar o tratamento com hormonioterapia e avaliar a adesão ao tratamento. Além disso, busca coletar mais dados a respeito da incidência de sintomas urogenitais, como bexiga hiperativa e se o tempo de tratamento aumenta o aparecimento desses sintomas. Ainda será feita uma análise de qualidade de vida e como essa é afetada pelo tratamento com tamoxifeno ou inibidor de aromatase.

**Procedimentos:**

Participando do estudo você está sendo convidado a: participar da entrevista farmacêutica e responder aos questionários propostos, tendo uma duração de aproximadamente trinta minutos. Os questionários abordam os temas de adesão ao tratamento, qualidade de vida, perda de urina e bexiga hiperativa. Eles serão aplicados no primeiro, terceiro e sexto mês do acompanhamento, mas você está convidada a participar do acompanhamento com farmacêutico a cada mês, quando retirar o medicamento na farmácia do Hospital Dr. José Arisodemo Pinotti CAISM/UNICAMP. Para responder os questionários, pedimos cerca de trinta minutos. A pesquisa terá duração total de um ano e os dados serão armazenados pela pesquisadora por cinco anos após o término da pesquisa.

**Desconfortos e riscos:**

Você **não** deve participar deste estudo se: somente retirar o medicamento no

hospital sem fazer o acompanhamento laboratorial, estiver nos últimos seis meses de tratamento ou não for legalmente capaz. Não há riscos previsíveis, mas pode haver um desconforto para responder os questionários, já que o tempo de duração da entrevista é de trinta a quarenta minutos.

**Benefícios:**

Os benefícios deste estudo serão esclarecer dúvidas associadas ao uso da hormonioterapia oral, além da presença de sintomas urogenitais. Você será acompanhada por um farmacêutico a cada retirada do medicamento, recebendo esclarecimentos sobre a terapia antineoplásica e os demais medicamentos que por ventura fizer uso. Tais orientações incluem melhores horários e como tomar o medicamento (ex. com água, após as refeições, se podem ser tomados juntos, entre outros), cuidados com uso e armazenamento de seus medicamentos.

**Acompanhamento e assistência:**

Você participará da entrevista e responder os questionários, e será acompanhada em 3 e 6 meses depois, para responder os questionários, quando vier retirar o medicamento. No caso da presença de sintomas urogenitais ou outros, a senhora será encaminhada para tratamento no ambulatório de uroginecologia ou no ambulatório de mastologia do hospital da mulher Dr. José Aristodemo Pinotti. Ao se detectar algum problema com a terapia, o prescritor responsável será contatado para resolução. São garantidos atendimento e acompanhamento em ocorrência de evento adverso. É garantida indenização em caso de danos.

**Sigilo e privacidade:**

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

**Ressarcimento:**

O estudo ocorrerá na retirada do medicamento na farmácia do Hospital, não havendo ressarcimento de despesas.

**Contato:**

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com a farmacêutica Rebeca Stahlschmidt, telefone: (19)99261-9752, e-mail: rebeca1105@gmail.com.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua: Tessália Vieira

de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

**Consentimento livre e esclarecido:**

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do (a) participante:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Data:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do responsável)

**Responsabilidade do Pesquisador:**

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

\_\_\_\_\_

Data:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_.

(Assinatura do pesquisador)

Anexo 4: Questionário de Perda de Urina ICIQ-SF

<b>ICIQ - SF</b>	
Nome do Paciente: _____ Data de Hoje: ____/____/____	
Muitas pessoas perdem urina alguma vez. Estamos tentando descobrir quantas pessoas perdem urina e o quanto isso as aborrece. Ficaríamos agradecidos se você pudesse nos responder às seguintes perguntas, pensando em como você tem passado, em média nas <b>ÚLTIMAS QUATRO SEMANAS</b> .	
1. Data de Nascimento: ____/____/____ ( Dia / Mês / Ano )	
2. Sexo: Feminino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/>	
3. Com que freqüência voce perde urina? (assinale uma resposta)	
	Nunca <input type="checkbox"/> 0 Uma vez por semana ou menos <input type="checkbox"/> 1 Duas ou três vezes por semana <input type="checkbox"/> 2 Uma vez ao dia <input type="checkbox"/> 3 Diversas vezes ao dia <input type="checkbox"/> 4 O tempo todo <input type="checkbox"/> 5
4. Gostaríamos de saber a quantidade de urina que você pensa que perde (assinale uma resposta)	
	Nenhuma <input type="checkbox"/> 0 Uma pequena quantidade <input type="checkbox"/> 2 Uma moderada quantidade <input type="checkbox"/> 4 Uma grande quantidade <input type="checkbox"/> 6
5. Em geral quanto que perder urina interfere em sua vida diária? Por favor, circule um número entre 0 (não interfere) e 10 (interfere muito)	
0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10 Não interfere <span style="float: right;">Interfere muito</span>	
ICIQ Score: soma dos resultados 3 + 4 + 5 = _____	
6. Quando você perde urina? (Por favor assinale todas as alternativas que se aplicam a você)	
	Nunca <input type="checkbox"/> Perco antes de chegar ao banheiro <input type="checkbox"/> Perco quando tusso ou espiro <input type="checkbox"/> Perco quando estou dormindo <input type="checkbox"/> Perco quando estou fazendo atividades físicas <input type="checkbox"/> Perco quando terminei de urinar e estou me vestindo <input type="checkbox"/> Perco sem razão óbvia <input type="checkbox"/> Perco o tempo todo <input type="checkbox"/>
<b>"Obrigado por você ter respondido às questões"</b>	

## Questionário de Bexiga Hiperativa

INTERNATIONAL CONSULTATION ON INCONTINENCE - ICIQ-OAB

DATA: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_

1. Informe a sua data de nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

2. Informe seu sexo:    **Masculino**            **Feminino**

Muitas pessoas sofrem eventualmente de sintomas urinários. Estamos tentando descobrir quantas pessoas têm sintomas urinários, e quanto isso incomoda. Agradecemos a sua participação ao responder estas perguntas, para sabermos como tem sido o seu incômodo **durante as últimas 4 semanas**.

3a) Quantas vezes você urina durante o dia?

(0) 1 a 6 vezes    (1) 7 a 8 vezes    (2) 9 a 10 vezes    (3) 11 a 12 vezes    (4) 13 vezes ou mais

3b) O quanto isso incomoda você?

(nada)    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    (muito)

4a) Quantas vezes, em média, você têm que se levantar durante a noite para urinar?

0 Nenhuma vez    1 uma vez    2 duas vezes    3 tres vezes    4 quatro vezes ou mais

4b) O quanto isso incomoda você?

(nada)    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    (muito)

5a) Você precisa se apressar para chegar ao vaso sanitário para urinar?

0 Nunca    1 muito eventualmente    2 as vezes    3 quase o tempo todo    4 o tempo todo

5b) O quanto isso incomoda você?

(nada)    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    (muito)

6a) Ocorre perda de urina antes de chegar ao vaso sanitário?

0 Nunca    1 muito eventualmente    2 as vezes    3 quase o tempo todo    4 sempre acontece

6b) O quanto isso incomoda você?

(nada)    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    (muito)



### EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. A informação que você fornecer permanecerá estritamente confidencial.

Por favor, preencha suas iniciais:

--	--	--	--	--

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

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

Data de hoje (dia, mês, ano):

31 

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

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4
<b>Durante a última semana:</b>				
6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte



<b>Durante a última semana:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Modera- damente</b>	<b>Muito</b>
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido/a?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade de se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

**Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.**

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

1      2      3      4      5      6      7

Péssima

Ótima

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida geral, durante a última semana?

1      2      3      4      5      6      7

Péssima

Ótima



### **EORTC QLQ - BR23**

Por vezes, os doentes nos descrevem que têm os seguintes sintomas ou problemas. Por favor nos indique, relativamente à semana passada, até que ponto sentiu estes sintomas ou problemas.

<b>Durante a última semana:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Muito</b>
31. Sentiu a boca seca?	1	2	3	4
32. O que comeu e bebeu teve um sabor diferente do normal?	1	2	3	4
33. Sentiu os olhos doridos, irritados ou lacrimejantes?	1	2	3	4
34. Teve queda de cabelo?	1	2	3	4
35. Responda a esta pergunta apenas se teve queda de cabelo: A queda de cabelo perturbou você?	1	2	3	4
36. Sentiu-se doente ou indisposta?	1	2	3	4
37. Sentiu arrepios de calor?	1	2	3	4
38. Sentiu dor de cabeça?	1	2	3	4
39. Você se sentiu menos bonita devido à sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
40. Você se sentiu menos mulher como resultado de sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
41. Achou difícil observar-se nua?	1	2	3	4
42. Sentiu-se insatisfeito(a) com seu corpo?	1	2	3	4
43. Sentiu-se preocupado(a) com sua saúde futura?	1	2	3	4
<b>Durante as últimas <u>quatro</u> semanas:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Muito</b>
44. Até que ponto sentiu desejo sexual?	1	2	3	4
45. Com que frequência foi sexualmente ativa (teve relações sexuais) / (com ou sem relação sexual)	1	2	3	4
46. Responda a esta pergunta apenas se tiver sido sexualmente ativa: Até que ponto o sexo foi satisfatório para você?	1	2	3	4

Por favor, continue na folha seguinte

<b>Durante a última semana:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Modera- Damente</b>	<b>Muito</b>
47. Sentiu dores no braço ou ombro?	1	2	3	4
48. Sentiu seu braço ou sua mão inchados?	1	2	3	4
49. Sentiu dificuldade em levantar ou abrir o braço?	1	2	3	4
50. Sentiu dores na área de seu seio doente?	1	2	3	4
51. Sentiu a área de seu seio doente inchada?	1	2	3	4
52. Sentiu a área de seu seio doente demasiado sensível?	1	2	3	4
53. Sentiu problemas de pele no ou na área do seio doente (i.e., comichão, pele seca ou escamosa)?	1	2	3	4