UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

ANIELE TOMADON

**SINTOMAS GENITURINÁRIOS EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA EM
TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO**

Ribeirão Preto
2020

ANIELE TOMADON

**SINTOMAS GENITURINÁRIOS EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA EM
TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO**

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública.

Linha de pesquisa: Assistência à Saúde da Mulher no ciclo vital

Orientadora: Thais de Oliveira Gozzo

Ribeirão Preto

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Tomadon, Aniele

Sintomas geniturinários em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico. Ribeirão Preto, 2020.

85p.

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem em Saúde Pública.

Orientadora: Profa. Dra. Thais de Oliveira Gozzo.

1. Neoplasias de Mama. 2. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. 3. Insuficiência Ovariana Primária. 4. Sintomas do Trato Urinário Inferior. 5. Qualidade de Vida

TOMADON, Aniele

Sintomas geniturinários em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

A todas as mulheres de peito, que mesmo passando por um momento frágil se dispuseram a ajudar na construção deste trabalho em prol do conhecimento. Aos professores, coordenadores e médicos que participaram deste estudo compartilhando do seu tempo e conhecimento. Obrigada!

Aos meus amados pais Sérgio e Marinesta e ao meu esposo Caio que nunca mediram esforços para me apoiar.

Ao grato presente de Deus, as amigas que encontrei nesta caminhada, e espero manter para o resto da vida, sem elas não teria sido possível terminar este percorrido!

Obrigada a todos! Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir ter uma profissão em que o objeto de trabalho é o cuidado do outro e pelo período fértil de aprendizado pessoal, científico e prático.

À Profa. Dra. Thaís de Oliveira Gozzo, pelas contribuições e pelo apoio nesta caminhada. Por depositar confiança na minha capacidade, possibilitando a execução deste trabalho. Pela sua habilidade em fazer com que eu alcançasse o meu melhor. Obrigada principalmente pela sua disponibilidade, sabedoria e carinho.

À Profa. Dra. Juliana Cristina Frare, pelas contribuições durante esse período.

Ao grupo de estudos GEONC pelas inúmeras reuniões, afim de discutir e aprimorar estudos científicos, objetivando uma construção mútua de conhecimento.

Ao hospital onde foi realizado o estudo, por prontamente ter atendido as necessidades que surgiram ao longo do período de estudo.

À Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) campus de Foz do Iguaçu por ofertar a possibilidade de acompanhamento das matérias deste doutorado.

À Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-USP), pela
minha formação profissional.

RESUMO

TOMADON, A. **Sintomas geniturinários em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico.** 2020. 85p. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil, 2020.

Introdução: O câncer de mama representa a neoplasia mais incidente em mulheres, com projeção para representar 29% de todos os tipos de câncer para o biênio 2018-2019 no Brasil. A quimioterapia é a modalidade terapêutica mais utilizada para o tratamento desta neoplasia, utilizando-se largamente a droga ciclofosfamida, a qual apresenta diversos eventos adversos, dentre eles a supressão gônadal que pode induzir ou intensificar os sintomas menopausais.

Objetivo: Analisar a qualidade de vida e ocorrência de sintomas geniturinários durante o tratamento quimioterápico adjuvante com os esquemas FAC; AC-T, CMF ou TC para câncer de mama. **Método:** Estudo prospectivo que avaliou mulheres antes (T0) e 30 dias após a realização do tratamento quimioterápico (T1). Foram avaliadas quanto ao *status* menopausal, a força e resistência exercida pelos músculos do assoalho pélvico com o perineômetro, além, de responderem a um questionário sociodemográfico, escala de avaliação da menopausa e o ICIQ-SF. Os dados foram analisados por meio de testes com qui-quadrado, teste t, análise multifatorial para médias repetidas, LSD-Fisher e análise de componentes principais. **Resultados:** A média de idade foi de 46,3 anos ($DP \pm 5,77$), as características de maior prevalência foram a hipertensão arterial (35%), carcinoma ductal infiltrante (90,2%), e estadiamento clínico em IIA (40%). Anterior a quimioterapia 60% das mulheres apresentavam ciclos menstruais regulares, mas nenhuma manteve a regularidade após quimioterapia tornaram-se amenorreicas. A escala de avaliação da menopausa apresentou piora significativa dos sintomas menopausais quando comparados T0 e T1 ($p < 0,05$) e quanto ao ICIQ-SF todas as mulheres apresentaram aumento significativo das médias do score final ($p < 0,001$), demonstrando piora dos sintomas urinários e qualidade de vida. Os valores de contração rápida e lenta verificados com o perineômetro em T0 apresentaram redução significativa em T1 ($p < 0,05$) e observou-se aumento da incidência de incontinência urinária de esforço. A análise dos componentes principais sintetizou os resultados mostrando que as variáveis obtidas pela perineometria, Escala de avaliação de menopausa ICIQ-SF não diferiam entre grupos de quimioterapia, status menopausal e número de partos ($p > 0,05$), porém ao longo das avaliações, entre T0 e T1, houve diferença estatística ($p < 0,05$).

Conclusão: A exposição ao tratamento quimioterápico contendo ciclofosfamida, independente de outros fatores aqui avaliados, promove alterações geniturinárias.

Palavras chaves: Neoplasias de mama. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Insuficiência Ovariana Primária. Sintomas do Trato Urinário Inferior. Qualidade de Vida.

ABSTRACT

TOMADON, A. **Genitourinary symptoms in women with breast cancer during chemotherapy treatment.** 2020. 85p. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil, 2020.

Introduction: Breast cancer represents the most common cancer in women, projected to represent 29% of all cancers for the 2018-2019 biennium in Brazil. Chemotherapy is the most widely used therapeutic modality for the treatment of this neoplasm, largely using the drug cyclophosphamide, which has several adverse events, including gonadal suppression that can induce or intensify menopausal symptoms. **Objective:** To analyze the quality of life and occurrence of genitourinary symptoms during adjuvant chemotherapy treatment with FAC regimens AC-T, CMF or CT for breast cancer. **Method:** Prospective study that evaluated women before (T0) and 30 days after chemotherapy (T1). They were evaluated for menopausal status, strength and endurance exerted by the pelvic floor muscles with the perineometer, and answered a sociodemographic questionnaire, menopause assessment scale and the ICIQ-SF. Data were analyzed using chi-square tests, t-test, repeated-factor multifactorial analysis, LSD-Fisher and principal component analysis. **Results:** The mean age was 46.3 years ($SD \pm 5.77$), the most prevalent characteristics were arterial hypertension (35%), infiltrating ductal carcinoma (90.2%), and clinical staging in IIA (40%). Prior to chemotherapy 60% of women had regular menstrual cycles, but none maintained regularity after chemotherapy became amenorrheic. The menopause assessment scale showed a significant worsening of the menopausal symptoms when compared to T0 and T1 ($p < 0.05$). Regarding the ICIQ-SF, all women presented a significant increase in the final score means ($p < 0.001$), showing a worsening of the urinary symptoms and quality of life. The fast and slow contraction values verified with the perineometer at T0 showed a significant reduction at T1 ($p < 0.05$) and an increased incidence of stress urinary incontinence was observed. The principal component analysis summarized the results showing that the variables obtained by perineometry, ICIQ-SF Menopause Rating Scale did not differ between chemotherapy groups, menopausal status and number of deliveries ($p > 0.05$), but throughout the evaluations, between T0 and T1, there was a statistical difference ($p < 0.05$). **Conclusion:** Exposure to chemotherapeutic treatment containing cyclophosphamide, regardless of other factors evaluated here, promotes genitourinary changes.

Keywords: Breast Neoplasms. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Primary Ovarian Insufficiency. Lower Urinary Tract Symptoms. Quality of Life.

RESUMEN

TOMADON, A. **Síntomas genitourinarios en mujeres con cáncer de seno que reciben quimioterapia.** 2020. 85p. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil, 2020.

Introducción: El cáncer de mama representa el cáncer más común en las mujeres, y se proyecta que representará el 29% de todos los tipos de cáncer para el bienio 2018-2019 en Brasil. La quimioterapia es la modalidad terapéutica más utilizada para el tratamiento de esta neoplasia, en gran medida con el medicamento ciclofosfamida, que presenta varios eventos adversos, incluida la supresión gonadal que puede inducir o intensificar los síntomas de la menopausia.

Objetivo: Estudio prospectivo que evaluó a las mujeres antes (T0) y 30 días después de la quimioterapia (T1). Fueron evaluados para el estado menopáusico, la fuerza y la resistencia ejercida por los músculos del piso pélvico con el perineómetro, y respondieron un cuestionario sociodemográfico, la escala de evaluación de la menopausia y el ICIQ-SF. Los datos se analizaron mediante pruebas de chi-cuadrado, prueba t, análisis multifactorial de factores repetidos, LSD-Fisher y análisis de componentes principales. **Resultados:** La edad media fue de 46,3 años ($DE \pm 5,77$), las características más prevalentes fueron hipertensión arterial (35%), carcinoma ductal infiltrante (90,2%) y estadificación clínica en IIA (40%). Antes de la quimioterapia, el 60% de las mujeres tenían ciclos menstruales regulares, pero ninguna mantuvo la regularidad después de que la quimioterapia se volvió amenorreica. La escala de evaluación de la menopausia mostró un empeoramiento significativo de los síntomas de la menopausia en comparación con T0 y T1 ($p < 0.05$). Con respecto al ICIQ-SF, todas las mujeres presentaron un aumento significativo en la puntuación final media ($p < 0.001$), mostrando un empeoramiento de la síntomas urinarios y calidad de vida. Los valores de contracción rápida y lenta verificados con el perineómetro en T0 mostraron una reducción significativa en T1 ($p < 0.05$) y se observó una mayor incidencia de incontinencia urinaria de esfuerzo. El análisis del componente principal resumió los resultados que muestran que las variables obtenidas por perineometría, la Escala de Clasificación de Menopausia ICIQ-SF no difirieron entre los grupos de quimioterapia, el estado menopáusico y el número de partos ($p > 0.05$), sino a lo largo de las evaluaciones. entre T0 y T1, hubo una diferencia estadística ($p < 0.005$). **Conclusión:** La exposición al tratamiento quimioterapéutico que contiene ciclofosfamida, independientemente de otros factores evaluados aquí, promueve cambios genitourinarios.

Palavras Claves: Neoplasias de la Mama. Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos. Insuficiencia Ovárica Primaria. Sintomas del Sistema Urinario Inferior. Calidad de Vida.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Figura esquematizando o período do estudo e os instrumentos de coleta de dados utilizados.....	36
Figura 2. Médias e intervalos de confiança (95%) das contrações rápidas nas avaliações T0 (inicial) e T1 (final)	48
Figura 3. Médias e intervalos de confiança (95%) das contrações lentas e avaliações T0 (inicial) e T1 (final)	49
Figura 4. Médias e intervalos de confiança (95%) dos escores de ICIQ-SF nas avaliações em T0 (inicial) e T1 (final)	52
Figura 5. Diagrama de ordenação da análise de componentes principais das variáveis Contração Rápida (RAP), Contração Lenta (LENT), Escala de Menopausa e ICIQ em relação aos grupos.....	54
Figura 6. Médias e Erros Padrão das cargas fatoriais do componente principal 1 da PCA avaliadas entre mulheres que fizeram quimioterapia nos períodos T0 e T1.....	55
Figura 7. Médias e Erros Padrão das cargas fatoriais do componente principal 2 da PCA avaliadas entre mulheres que fizeram quimioterapia nos períodos pré e pós-tratamento.....	56

LISTA DE TABELAS

Quadro 1. Manifestações genitais, urológicas e sexuais causadas pela Síndrome Genitourinária da Menopausa.....	24
Quadro 2. Critérios para classificação do Status Menopausal segundo <i>Breast Cancer Surveillance Consortium</i>	37
Tabela 1. Caracterização sócio-demográfica e presença de morbididades nas mulheres com câncer de mama e tratamento quimioterápico.....	43
Tabela 2. Frequências absolutas (n) e relativas (%) das variáveis quanto a caracterização do tratamento.....	44
Tabela 3. Frequências absolutas (n) e relativas (%) das variáveis quanto ao ciclo menstrual e uso de hormônios.....	46
Tabela 4. Médias e Desvio Padrão (DP) das contrações rápidas e lentas obtida por meio de perineômetro nas avaliações em T0 e T1.....	48
Tabela 5. Médias e Desvios Padrão (DP) dos Domínios da Escala de Avaliação da menopausa nas avaliações em T0 e T1.....	49
Tabela 6. Médias e Desvios Padrão (DP) dos Domínios da Escala de Avaliação da Menopausa nas avaliações em T0 e T1.....	50
Tabela 7. Médias e Desvios Padrão (DP) da escala de avaliação da menopausa em relação ao status menopausal nas avaliações em T0 e T1.....	51
Tabela 8. Médias e Desvios Padrão (DP) do escore de ICIQ-SF em avaliações em T0 et T1.....	52
Tabela 9. Distribuição das situações em que ocorre IU nas avaliações em T0 e T1 conforme respostas das mulheres à questão 6 do ICIQ-SF.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC-T	Doxorrubicina + ciclofosfamida + docetaxel
BCSC	<i>Breast Cancer Surveillance Consortium</i>
CMF	Ciclofosfamida + metotrexate + 5- fluouracil
cmH2O	Centímetros de água
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer Module</i>
ESGFM	Esgotamento físico e mental
EUA	Estados Unidos da América
FAC	Fluouracil + adriamicina + ciclofosfamida
HER2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HER2-	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano negativo
HER2+	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano positivo
ICIQ-SF	<i>International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form</i>
ICS	<i>International Continence Society</i>
IFSF	Índice de função sexual feminina
IIQ-7	<i>Impact Questionnaire of Urinary Incontinence</i>
IMC	Índice de massa corporal
IU	Incontinência urinária
IUE	Incontinência urinária de esforço
LED	<i>Light-emitting diode</i> – Diodo emissor de luz
LENT	Contração lenta dos músculos do assoalho pélvico
MAP	Músculos do assoalho pélvico
MRS	<i>Menopause Rating Scale</i>
MSS	<i>Menopausal Symptoms Scale</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Care Network</i>
OMS	Organização mundial da saúde
PCA	Análise de componentes principais
RAP	Contração rápida dos músculos do assoalho pélvico.
T0	Avaliação inicial realizada antes de iniciar o tratamento quimioterápico

T1	Avaliação final realizada após 30 dias do término do tratamento quimioterápico.
pH	Potencial Hidrogeniônico
QHORM	Finalidade do uso do hormônio
QV	Qualidade de vida
RE-	Receptor de estrogênio negativo
RE+	Receptor de estrogênio positivo
RP-	Receptor de progesterona negativo
RP+	Receptor de progesterona positivo
SF-36	<i>Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey</i>
TC	Docetaxel + ciclofosfamida
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TE	Tamanho de efeito
UNIOESTE	Universidade Estadual do Oeste do Paraná
UDI-6	<i>Urogenital Distress Inventory</i>
WHOQOL	<i>World Health Organization Quality of Life</i>

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	7
1 INTRODUÇÃO	8
1.1. Disfunção ovariana	20
1.2. Menopausa e disfunções genitourinárias	21
1.2.1. Incontinência urinária	25
1.2.2. Atrofia vulvovaginal	26
1.2.3. Qualidade de vida	28
2 OBJETIVOS	31
2.1. Objetivo Geral.....	31
2.2. Objetivos Específicos	31
3 MÉTODO	32
3.1. Tipo de Estudo	32
3.2. Local do estudo	32
3.3 População do estudo	33
3.4 Variáveis do estudo.....	33
3.5 Procedimentos de coleta de dados	35
3.5.1 Classificação do status menopausal	37
3.5.2 Escala de avaliação da menopausa	37
3.5.3 International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form ICIQ-SF	37
3.5.4 Perineômetria	39
3.6 Análise estatística	40
3.7 Princípios Éticos	41
4 RESULTADOS	43
5 DISCUSSÃO	57

6 CONCLUSÃO.....	63
REFERÊNCIAS	64
APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	77
APÊNDICE 2 – Questionário sociodemografico	79
APÊNDICE 3 - Valores iniciais e finais do perineômetro	82
ANEXO 1 – Escala de Avaliação da Menopausa.....	83
ANEXO 2- ICIQ-SF	84
ANEXO 3 - Ofício CEP-EERP/USP.....	85

APRESENTAÇÃO

O meu interesse pela área de saúde da mulher ocorreu desde o curso de Graduação em Fisioterapia, finalizado em 2012, na Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE).

Naquele período, estive envolvida com projeto de extensão de saúde de mulher com gestantes, e muitos questionamentos começaram a surgir em relação a possibilidade de pesquisa e melhora para a qualidade de vida da mulher de uma forma geral.

No decorrer do tempo, comecei a trabalhar como fisioterapeuta hospitalar em um hospital oncológico de referência na cidade de Cascavel-PR, e então pude estar mais próxima do dia-a-dia das pacientes oncológicas e saber intimamente das suas queixas e dificuldades vivenciadas em todas as fases do tratamento. Várias dúvidas e inquietações quanto a possibilidade de estudar e tratar essas mulheres tanto no ambiente hospitalar quanto ambulatorial foram surgindo e me direcionando para novas buscas.

Neste caminho, busquei traçar um projeto de pesquisa para o Doutorado na área de saúde da mulher, com enfoque nos sintomas geniturinários de mulheres em tratamento para câncer de mama.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é mundialmente a neoplasia mais incidente em mulheres, considerada um problema de saúde pública, tanto entre os países desenvolvidos quanto entre os em desenvolvimento, como o Brasil (GEBRIM; QUADROS, 2006; BRAY et al., 2018). A Organização Mundial de Saúde (OMS) confirma essa afirmativa pelas altas taxas de incidência e de mortalidade, por sua baixa potencialidade de diagnóstico precoce, aumento da prevalência dos fatores de risco, e necessidade de serviços complexos para tratamento (BRAY et al., 2018).

Nas últimas décadas a evolução dos medicamentos para o tratamento do câncer têm os tornados mais eficazes, auxiliando no declínio das taxas de mortalidade e aumento significativo na sobrevivência a longo prazo. Em razão desses fatos, surge um maior interesse em compreender os eventos adversos causados pelos tratamentos e sua influência na qualidade de vida (QV) dessa população (SINGEL; MILLER; JEMAL, 2018; ALLEMANI et al., 2018).

Entre os diversos eventos adversos causados por quimioterápicos um deles é a disfunção ovariana, na qual ocorre lesão nos ovários e consequente redução dos níveis de estrogênio, desencadeando uma constelação de sintomas menopausais. Estes sintomas oriundos dos baixos níveis de estrogênio, seja por causa fisiológica ou induzida, como por quimioterápicos, promovem mudanças metabólicas e tróficas podendo causar os sintomas geniturinários (MONTELEONE et al., 2018).

As mulheres, durante ou mesmo após o tratamento para câncer de mama, podem apresentar eventos adversos relacionados aos sintomas geniturinários, como incontinência urinária (IU) e atrofia vulvo-vaginal, a qual gera dispareunia e redução da libido (SEARS; ROBINSON; WALKER, 2018). Esses sintomas passaram a ser reconhecidos, a partir do ano de 2014, sob o termo síndrome geniturinária da menopausa, que abrange (mas não limita) sinais e sintomas decorrentes das alterações físicas da vulva, vagina e via urinária inferior que podem ser induzidos por medicamentos como os quimioterápicos (PORTMAN; GASS, 2014).

Os sintomas geniturinários ocasionados pelos quimioterápicos são decorrentes da redução do hormônio estrogênio e consequente déficit nos receptores α e β presentes na vagina, vulva, músculos do assoalho pélvico (MAP), fáscia endopélvica, uretra e trígono vesical. A deficiência de estrogênio apresenta respostas sobre o tônus e o trofismo do assoalho pélvico, trato urinário inferior e genitália, podendo resultar em alterações na fisiologia da continência urinária e na função sexual (TINELLI et al., 2005; MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

Apesar de frequentes, os sintomas geniturinários causados pela administração de quimioterápicos para o câncer de mama, levam muitas mulheres a considerar suspender o

tratamento. Isso se deve a intensidade dos sintomas vivenciados e a falta de orientação, avaliação ou tratamento adequado, transparecendo que estes sintomas são pouco valorizados pela equipe de saúde, resultando em perda de oportunidades para melhora da QV destas mulheres (BIGLIA et al., 2017; COOK et al., 2017; SANTEN et al., 2017).

Em estudo realizado por Cook et al. (2017), foram revisados registros médicos de 800 mulheres tratadas para câncer de mama, buscando documentação de sintomas da síndrome geniturinária da menopausa, e administração ou indicação de tratamento para os sintomas referidos. Como resultado, observou-se o subdiagnóstico dos sintomas e baixo emprego de tratamentos. Das 279 mulheres com sintomas vaginais registrados nos prontuários, apenas 111 (39,8%) tiveram descrito qualquer forma de tratamento, e das 71 mulheres com sintomas referentes ao trato urinário, apenas 33,9% receberam tratamento ou encaminhamento para possíveis tratamentos.

Apesar da atenção de inúmeras publicações sobre a temática do câncer de mama, pouco se discute sobre a severidade dos sintomas e impacto na QV das sobreviventes com sintomas geniturinários decorrente da disfunção ovariana ocasionada por quimioterápicos não hormonais (DONOVAN et al., 2012). Assim, surge a necessidade de discutir a causa e os sintomas geniturinários frequentes e consequente reflexo sobre a QV das mulheres submetidas ao tratamento quimioterápico câncer de mama.

1.1 DISFUNÇÃO OVARIANA

A disfunção ovariana é um evento adverso da quimioterapia decorrente da ação do medicamento sobre as células saudáveis e depende essencialmente da extensão da lesão sobre o ovário, podendo levar a oligomenorréia, amenorreia transitória/prolongada ou a menopausa verdadeira. Quando a exposição ao quimioterápico leva a uma depleção folicular quase completa ou poucos folículos permanecem viáveis, se instala a insuficiência ovariana completa ocasionando os diversos sintomas menopausais, incluindo os sintomas genitourinários (PARTRIDGE; RUDDY, 2007; PARK; YOON, 2013; OVERBEEK et al., 2017).

Nos ovários, ao nascimento, a mulher apresenta um número finito de oócitos envoltos por células da granulosa, as quais são representadas por uma camada fina de células somáticas. A soma dos oócitos com as células da granulosa formam a estrutura funcional chamada de folículos primordiais que permanecem estacionados na fase da divisão celular prófase I da meiose. Durante a idade reprodutiva, os folículos primordiais são continuamente recrutados para fora do grupo de descanso e estimulados a se desenvolver, diminuindo gradativamente o pool de folículos primordiais. Assim, com o envelhecimento, quando os ovários apresentam menos que mil unidades de folículos primordiais, está instalada a menopausa (WALLACE; KELSEY, 2010). A disfunção ovariana induzida pela quimioterapia pode ocorrer por meio de prejuízo da maturação folicular ou esgotamento do folículo primordial, semelhante a um envelhecimento natural acelerado dos ovários (MEIROW et al., 2010).

Os mecanismos exatos da ação dos quimioterápicos na toxicidade dos ovários permanecem sem total compreensão, porém sabe-se que estes dependem especificamente do tipo do fármaco e do tipo de célula estudada (BEN-AHARON et al., 2015; YUKSEL et al., 2015).

Existem três grupos de agentes quimioterápicos que podem provocar danos à função ovariana. O primeiro grupo compreende mostarda nitrogenada, ciclofosfamida e outros agentes alquilantes, que têm efeitos sobre as células em qualquer etapa do ciclo celular, tornando-os os mais nocivos. O segundo grupo composto por cisplatina e adriamicina atinge principalmente as células proliferativas, têm menos efeitos sobre os folículos primordiais, e não geram dano ovariano, mas podem resultar em amenorreia de curto prazo. Ainda, o terceiro grupo de quimioterápicos é representado pelo metotrexato, o qual exerce apenas pequeno ou nenhum dano aos ovários (SINGH; DAVIES; CHATTERJEE, 2005).

A ciclofosfamida, classe de quimioterápicos alquilantes, é utilizada largamente nos protocolos quimioterápicos para o tratamento do câncer de mama recomendados pelas diretrizes do *National Comprehensive Care Network* (NCCN), e se encontra no grupo que apresenta a maior toxicidade para os ovários e células germinativas. Isso se dá por não ser fase celular específica, podendo atingir também células que não estão em fase ativa de divisão, como os oócitos ou as células da granulosa (SONMEZER; OKTAY, 2006; CHUN et al., 2014; NCCN, 2015).

Dentre os vários mecanismos sugeridos para explicar a ação da quimioterapia nos ovários, entende-se que o dano ocorre mais frequentemente devido à interação do quimioterápico com as células do estroma e granulosa, ou de forma direta nos oócitos. A lesão se dá principalmente a nível mitocondrial, induzida por uma redução do potencial transmembranáceo da mitocôndria e acúmulo de citocromo C no citosol, o que gera a ativação da família das caspases e leva a apoptose (ZHAO et al., 2010).

Estudos mostram que há outras vias de ação dos agentes quimioterápicos que podem lesar os ovários, como insulto vascular agudo, que provoca sinais de fibrose no estroma cortical e alterações capilares, e o estresse oxidativo, desencadeado pelo metabolito da ciclofosfamida (4-hidroxiciclofosfamida) após oxidado pelo citocromo p450 (CHANG et al., 1993; MEIROW et al., 2007; BEN-AHARON et al., 2015).

Uma das razões para a fragilidade especial do oócitos aos agentes quimioterápicos considerados gonodotóxicos está no longo tempo de espera em que fica na prófase I da meiose, o que pode resultar em acúmulo de danos no ácido desoxirribonucleico (DNA) e ineficiência no reparo tecidual levando a apoptose (CARROLL; MARANGOS, 2013; AMELIO et al., 2014).

Estas vias de lesões nos ovários causadas por quimioterápicos pode resultar desde alterações temporárias no ciclo menstrual até uma insuficiência ovariana completa, induzindo à menopausa e à infertilidade e desencadeando os sintomas menopausais relacionados aos sintomas geniturinários (DE VOS; DEVROEY; FAUSER, 2010).

1.2 MENOPAUSA E SINTOMAS GENITURINÁRIOS

A menopausa é representada por uma redução dos níveis de estrogênio circulante devido à perda da função ovariana, caracterizada pela ausência de menstruação por 12 meses consecutivos, com instalação por fundo espontâneo ou induzido (LORENZI et al., 2005; LIMA; BOTOGOSKI, 2009).

De forma espontânea as possíveis origens são causas auto imunológicas, genéticas, alterações ou deficiências enzimáticas, inflamatórias, metabólicas e muitas vezes idiopáticas. Já a menopausa induzida tem como fatores a cirurgia de ooforectomia bilateral, radioterapia pélvica e as quimioterapias com agentes alquilantes como a ciclofosfamida, ou a utilização de terapia hormonal no tratamento do câncer de mama, representado pelo tamoxifeno ou inibidores da aromatase (WANG et al., 2014; NUOVO et al., 2016).

As alterações oriundas dos baixos níveis de estrogênio, seja por causa espontânea ou induzida, geram mudanças metabólicas e tróficas, acarretando os sintomas geniturinários e sexuais, além de outras alterações como vasomotoras, psicológicas e distúrbios do sono (MONTELEONE et al., 2018).

Os principais fatores que determinam a magnitude do impacto dos quimioterápicos nos ovários das mulheres em tratamento para o câncer de mama estão relacionados à idade da paciente, à reserva ovariana prévia referente ao número de folículos primordiais existentes e ao tratamento/dose e tipo dos agentes quimioterápicos utilizados, especialmente à dose dos agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, que é reconhecida como um dos agentes mais agressivos para os ovários (LEE et al., 2006).

A idade é considerada o fator biológico de maior relevância para o risco de amenorreia/menopausa. Estudos demonstram que mulheres com diagnóstico de câncer de mama, com média de idade próxima aos 40 anos e que receberam quimioterapia adjuvante, 91% delas apresentaram amenorreia, e destas 24% permaneceram menopausadas após o término do tratamento. A ciclofosfamida é considerada de alto risco (>80%) para menopausa em mulheres com idade inferior aos 40 anos, e esta porcentagem diminui com o avanço da idade e a instalação de menopausa natural (TORINO et al., 2014; LIEM et al., 2015).

Ainda, observa-se que a idade apresenta uma relação inversa com o reparo do tecido ovariano, pois quanto mais avançada é a idade da mulher mais lenta é a intensidade do reparo. Esta relação foi observada por Ben-Ahoron et al. (2015) que avaliaram a função ovariana em mulheres com média de idade $34 \pm 5,24$ anos em condições pré-menopausais submetidas ao tratamento quimioterápico para câncer de mama. A concentração do hormônio folículo estimulante anterior ao tratamento quimioterápico foi compatível com o estado pré-menopausal, já as amostras coletadas entre o terceiro e quarto dias após o último ciclo de quimioterapia representaram um padrão de pós-menopausa com ascendência deste hormônio. Seguindo, houveram novas coletas de marcadores hormonais de reserva ovariana em seis meses e 12 meses após o último ciclo de quimioterapia, e verificou-se que as mulheres com < 35 anos

retornaram mais rapidamente aos níveis hormonais apresentados anterior a quimioterapia do que aquelas com maior idade.

Em revisão sistemática sobre os eventos adversos tardios relacionados a quimioterapia na função ovariana em mulheres na pré-menopausa observou que entre aquelas tratadas para o câncer de mama com o uso da ciclofosfamida, foi forte fator de risco para amenorreia, atingindo de 40 a 80% das mulheres, entretanto, a definição de amenorreia variou entre os estudos analisados, o que dificulta uma comparação mais rigorosa (OVERBEEK et al., 2017).

Outra revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados avaliando a incidência de amenorreia após tratamento quimioterápico para câncer de mama revelou que 55 a 67% das mulheres apresentavam amenorreia após a quimioterapia. A taxa de amenorreia foi maior entre aquelas que receberam esquemas quimioterápicos com ciclofosfamida e com idade reprodutiva avançada, com estimativa de 25% (IC 95%, 12-43%), 39% (IC 95%, 31-58%), e 77% (IC 95%, 71-83%) para mulheres com <35, 35-40 e > 40 anos, respectivamente (ZAVOS et al., 2016).

Os sintomas menopausais em mulheres saudáveis com instalação espontânea estão amplamente descritos na literatura, no entanto para mulheres com insuficiência ovariana induzida por quimioterapia ainda são disponíveis um número reduzido de estudos (PODFIGURNA-STOPA et al., 2016). Segundo o estudo de Gibson-Helm, Teede e Vicent (2014) a frequência da maioria dos sintomas da menopausa no grupo insuficiência ovariana espontânea é geralmente menor do que na menopausa prematura induzida por medicamentos como os quimioterápicos, havendo destaque para os sintomas como depressão, fogachos, sudorese noturna e alteração a respeito da atividade sexual.

Entende-se que os sintomas menopausais de uma menopausa induzida comparada à natural se mostram mais severos possivelmente devido à associação de comorbidades, ao estresse relacionado ao tratamento, ou à redução abrupta de produção hormonal (BATUR et al., 2006; DUIJTS et al., 2009).

Em mulheres na pré-menopausa, os sintomas após a quimioterapia, em especial os protocolos com uso de ciclofosfamida, são geralmente mais intensos do que aqueles associados ao uso de terapias hormonais (AZIM; DAVIDSON; RUDDY, 2016). Já em mulheres na pós-menopausa, tanto a terapia hormonal quanto o uso da ciclofosfamida estão associados à indução de sintomas menopausais, inclusive os geniturinários, os quais persistem conforme a exposição, porém a gravidade pode diminuir com o tempo.

Os sintomas geniturinários são decorrentes da genitália e o trato urinário inferior apresentarem uma função comum ao receptor de estrogênio, justificado por terem a mesma origem embriológica, com isso o déficit de estrogênio provocado pelos quimioterápicos traz

tanto efeitos vulvovaginais quando urológicos (ROBINSON; TOOZS-HOBSON; CARDOZO, 2013).

Os sinais e sintomas e suas consequências provocadas por alterações geniturinárias decorrentes da redução do estrogênio, inclusive por fins quimioterápicos, estão compilados na Síndrome Geniturinária da Menopausa (Quadro 1).

Quadro 1 - Manifestações genitais, urológicas e sexuais causadas pela Síndrome Geniturinária da Menopausa.

Genital		Urológico		Sexual
Sinais e sintomas	Complicações	Sinais e sintomas	Complicações	Sinais e sintomas
Dor e pressão vaginal/pélvica Secura Irritação/queimação Sensibilidade Prurido vulvar Turgor e elasticidade diminuídos Leucorreia Equimose Eritema Redução/embranquecimento dos pêlos pubianos Afinamento/palidez do epitélio vaginal Fusão de pequenos lábios Encolhimento labial Manchas leucoplásicas na mucosa vaginal Presença de petéquias Menos rugas vaginais Friabilidade vaginal aumentada	Atrofia labial Atrofia e lesão vulvar Atrofia das glândulas de Bartholin Retração intravaginal da uretra pH alcalino Turgor e Secreções vaginais e cervicais reduzidas Prolapso de órgão pélvico e vaginal Estenose/encurtamento vaginal	Frequência Urgência Volume residual pós micção Incontinência de esforço/ urgência Disúria Hematúria Infecção recorrente do trato urinário	Isquemia do trígono vesical Estenose meatal Cistocele e retocele Prolapso uretral Atrofia uretral Prolapso uterino Pólipo uretral ou carúncula	Perda de libido Perda de excitação Falta de lubrificação Dispareunia Disorgasmia Dor pélvica Sangramento ou manchas durante a relação sexual

Fonte: Traduzido de Gandhi (2016 p.705).

Apesar da quantidade de sintomas geniturinários que podem ser causados por quimioterápicos, um estudo realizado por Biglia et al. (2017) revelou que nenhum dos 120 mastologistas entrevistados consideravam a atrofia vulvo-vaginal como um evento transitório ou como um problema secundário para as sobreviventes de câncer de mama. Conclui que deve ser realizado um grande esforço para informar os profissionais da saúde sobre os problemas da atrofia vuvlo-vaginal e os tratamentos disponíveis.

Até o momento, pouco se tem na literatura além da avaliação menstrual em mulheres em tratamento quimioterápico, havendo uma lacuna ainda não totalmente preenchida sobre os sintomas geniturinários, como IU e atrofia vulvo-vaginal, originados ou intensificados a partir

do início da quimioterapia e o impacto na QV dessas mulheres (KLIGMAN; YOUNUS, 2010; LIEM et al., 2015).

1.2.1 Incontinência urinária

A IU é definida pela *International Continence Society* (ICS) como qualquer queixa de perda de urina, independentemente do grau de desconforto social ou higiênico. As formas mais frequentes de apresentação são incontinência urinária de urgência, esforço ou mista.

A incontinência urinária de esforço (IUE) mostra maior relação com a disfunção ovariana, e é definida como queixa de qualquer perda involuntária de urina por esforço ou esforço físico como atividades esportivas ou por espirros ou tosse (BOTELHO; SILVA; CRUZ, 2007; HAYLEN et al., 2010).

São fatores de risco para a IU: o avanço da idade, o número de gestação e paridade, fatores hereditários, índice de massa corporal (IMC) e alterações hormonais como o hipoestrogenismo menopausal, o qual pode ser induzido pelos quimioterápicos (MILSON et al., 2016; AL-MUKHTAR et al., 2017; TAN et al., 2018).

Diferentes elementos responsáveis pela continência urinária são estrogênio-dependentes, portanto podem ser afetados com o hipoestrogenismo provocado pela quimioterapia. Entre eles estão o tecido colágeno; o epitélio escamoso, tanto da uretra proximal como distal; o trofismo da mucosa uretral; o coxim vascular periuretral e em particular, o assoalho pélvico. Este, na ausência do estrogênio, torna-se mais delgado e menos elástico, além de diminuir o limiar sensorial da bexiga e pressão de fechamento uretral (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011; BODNER-ADLER et al., 2017).

Hyun et al. (2010) sugeriram que a principal causa de IU em mulheres na menopausa era a disfunção esfintérica intrínseca relacionada a alteração do tecido conjuntivo devido a deficiência de estrogênio, enquanto que no caso de mulheres pré-menopausadas que desenvolvem este sintoma a alteração é anatômica.

Encontra-se na literatura variações da incidência da IU especificamente na população em tratamento de câncer de mama, a taxa de mulheres que relatam qualquer tipo de sintoma urinário variou de 12% a 58% (ALFANO et al., 2006; CHIN et al., 2009).

Em um estudo realizado por Land et al. (2016) com 548 mulheres tratadas para câncer de mama com média de idade de 58,1 anos, utilizando como ferramenta o auto relato, apresentaram como resultado uma incidência de IU em 18%, e ainda uma associação significativa entre a IU e os menores escores de satisfação sexual.

Outro estudo que avaliou a prevalência de IUE entre mulheres com insuficiência ovariana prematura, caracterizada pelo déficit de estrogênio e consequente instalação menopausal, levando sintomas semelhantes aos causados pelos quimioterápicos, os autores puderam observar que, em comparação com a amostra controle (sem insuficiência ovariana prematura) as mulheres com a insuficiência ovariana apresentaram risco aumentado de desenvolver IUE. Também foram associados ao avanço da idade, paridade e parto vaginal (TAN et al., 2018).

Ainda, Mortimer et al. (2018) avaliaram a IU e o impacto na QV por meio do questionário *Urogenital Distress Inventory* (UDI-6) que avalia o sofrimento urogenital, e de impacto da incontinência através do *Impact Questionnaire of Urinary Incontinence* (IIQ-7) anterior ao início do tratamento quimioterápico e três meses após o término, em 163 mulheres com câncer de mama. O estudo evidenciou que pelo menos um quarto das mulheres que foram submetidas a quimioterapia desenvolveram IU ou piora dos sintomas no período observado e queda na QV ($p < 0,01$).

1.2.2 Atrofia vulvo vaginal

A atrofia vulvo vaginal é um termo que se refere especificamente às mudanças nas superfícies vaginal e vulvar, que dentro deste novo contexto estão inseridas na síndrome geniturinária da menopausa. Como resultado da deficiência de estrogênio, seja por causa natural ou induzida como na presença de quimioterápicos, alterações anatômicas e histológicas ocorrem nos tecidos genitais femininos que passam a apresentar afinamento do epitélio, perda da rugosidade, diminuição da vascularização e redução do conteúdo de colágeno, ácido hialurônico e elastina. Tais alterações resultam na redução da secreção vaginal e elasticidade, aumento do pH vaginal e alterações da flora vaginal, refletindo em sintomas como secura vaginal, prurido, sangramento durante as relações sexuais e a dispareunia (NAPPI; KOKOT-KIEREPA, 2012; NAPPI; PALACIOS, 2014).

A disfunção sexual é definida pela OMS (1993) como a incapacidade frequente do indivíduo participar da relação sexual com satisfação, por interrupção total ou parcial do ciclo da resposta sexual. Em consenso internacional, as disfunções sexuais femininas foram classificadas em transtorno do desejo/interesse sexual, transtornos da excitação, transtorno orgásmico, vaginismo, transtornos da versão sexual e dispareunia. A sua origem pode ser devido ao estado fisiológico da mulher, a comorbidades associadas, ao abuso de substâncias e ao uso de determinados fármacos como alguns quimioterápicos (BASSON et al., 2004).

As alterações de vulva e vagina são um problema frequente entre sobreviventes de câncer de mama. A literatura mostra diferenças de incidências que devem ser analisadas segundo o tipo de tratamento e estratificação de idade (DIZON, 2009; BIGLIA et al., 2017). O estudo de Fallowfield et al. (2012) comparou os eventos adversos genitais provocados por medicamentos hormonais e observaram que os inibidores da aromatase, em mulheres na pós-menopausa, podem induzir sintomas vulvo-vaginais mais severos que o tamoxifeno, e a secura vaginal pode piorar com o aumento da duração da terapia e a perda de libido pode persistir após o término do tratamento, porém pouco se tem na literatura sobre os quimioterápicos da classe alquilantes, como a ciclofosfamida.

A perda de interesse pelo sexo e a secura vaginal são sintomas relatados comumente pelas sobreviventes de câncer de mama, e o uso das quimioterapias com base em ciclofosfamida ou agentes hormonais desenvolvem maior probabilidade de relatar "dor intensa" na relação sexual que a as mulheres que não utilizam quimioterápicos (MARINO, 2016)

Uma metanálise (JING et al., 2019) demonstrou alta prevalência da disfunção sexual feminina em mulheres em tratamento para o câncer de mama, atingindo 73,4%. Além disso, a pontuação total média do índice de função sexual feminina (IFSF) de mulheres com câncer de mama foi de 19,28 (IC95% 17,39 - 21,16), sendo considerado estatisticamente menor do que em mulheres saudáveis (IFSF > 26,5 indica função sexual normal).

Segundo o estudo realizado por Biglia et al. (2017) a frequência de alterações vulvo vaginais em mulheres em tratamento de câncer de mama são estimadas em 60% nas mulheres pós-menopáusicas e 40% nas pré-menopáusicas. A maioria dos casos classificados de acordo com a severidade dos sintomas em grau moderado ou grave, o que pode aumentar a probabilidade de infecções do trato urinário devido ao atrito e lesão na genital.

Novamente referenciando o estudo de análise de prontuário realizado por Cook et al. (2017), observaram que 34,9% das mulheres sobreviventes com câncer de mama tinham descrito disfunção sexual decorrente da atrofia vulvo vaginal. Porém, acredita-se que este número possa ser muito maior, pois há pouca abordagem e documentação em prontuários dos sintomas da síndrome geniturinária da menopausa.

Em um estudo prospectivo, pesquisadores avaliaram os domínios referentes a função sexual por meio da aplicação do IFSF em 226 mulheres no momento do diagnóstico de câncer de mama, seis meses e um ano depois da primeira avaliação. Como resultado observou-se declínio na média da pontuação de 25,6 para 22,5 pontos ao final do estudo, demonstrando estatisticamente declínio da função sexual ($p < 0,001$). Ainda, observou-se a significância estatística para cada mulher quando comparado cada domínio (desejo, excitação, lubrificação,

orgasmo, satisfação e dor), com destaque para a piora da lubrificação ($p<0,001$) como resultado dos tratamentos cirúrgico e quimioterápico empregados (CORNELL et al., 2017).

A incidência de alterações da função sexual relatada por Krychman (2006) em mulheres com câncer de mama foi de aproximadamente 90%, inferindo que quase todas as mulheres após o tratamento têm algum sintoma relacionado a disfunção sexual. Esta constante incidência observada nos estudos causa preocupação, pois a disfunção sexual se relaciona com uma constelação de questões incluindo fatores psicológicos, físicos, inter-relacionais, fisiológicos, e todos são vulneráveis a danos após um diagnóstico de câncer de mama, o que reflete diretamente na QV das mulheres (DIZON, 2009).

Na população com câncer de mama a etiologia do funcionamento sexual é prejudicada e o desejo sexual diminuído por causas, geralmente, multifatoriais podendo estar relacionados a fatores psicológicos e/ou físicos, como no caso do quimioterápico ciclofosfamida que resulta na redução do estrogênio. A dor e a secura vaginal podem ocorrer em mulheres que possuem ou não parceiro sexual, relevando ainda mais a importância de se discutir as dificuldades e/ou desconforto sexual destas pacientes (SASSARINI et al., 2018).

1.2.3 Qualidade de vida

Os sintomas relacionados ao câncer, eventos adversos do tratamento e estresse psicossocial relacionados a problemas na saúde geniturinária podem influenciar na QV dos pacientes. A saúde íntima é um componente integral do bem-estar físico e psicossocial e as alterações complexas do diagnóstico e tratamento do câncer podem gerar morbidade psicossocial e sofrimento pessoal (WITTMANN, 2016; FARTHMAN et al., 2016).

A QV tem se apresentando como um tema de grande relevância nas últimas décadas, despertando interesse em diversas áreas como ciências sociais, humana e médicas. Nesta, pode servir de parâmetro para orientar paciente e equipe multiprofissional na escolha do tratamento mais adequado (RAPLEY, 2003; SPEER et al., 2005).

O conceito de QV, ainda sem um consenso universal, é entendido como a percepção subjetiva do paciente sobre o seu bem-estar físico, social e psicológico, resultante indiretamente da definição empregada pela OMS à percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e do sistema de valores nos quais ele vive e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (WHO, 2009; BONNETAIN, 2010).

Baseado na essência das diversas definições, estudiosos entendem que a QV reflete a satisfação da pessoa com a sua vida, sendo avaliada de forma generalizada por diversos domínios, e reconhecem na saúde um fator de destaque importante e determinante, originando a terminologia QV relacionada a saúde.

No âmbito das ciências médicas, a QV é empregada quando se objetiva monitorizar a saúde de uma população específica, diagnosticar origem, curso e gravidade da doença, e ainda avaliar os efeitos do tratamento (GERIN et al., 1992). Este método torna-se ainda mais importante quando se observa a tendência mundial de aumento da sobrevida devido os avanços nos tratamentos referentes a doenças crônico-degenerativas. Sobre esse tema, Fleck et al. (1999) assinalaram que:

[...] a oncologia foi a especialidade que, por excelência, se viu confrontada com a necessidade de avaliar as condições de vida dos pacientes que tinham sua sobrevida aumentada devido aos tratamentos realizados, já que, muitas vezes, na busca de acrescentar anos à vida, era deixada de lado a necessidade de acrescentar vida aos anos (p. 20)

Para a avaliação da QV podem ser utilizados questionários genéricos, os quais avaliam de forma global aspectos relacionados à QV (físico, social, psicológico, emocional e sexual) como o *Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey* (SF-36) e o *World Health Organization Quality of Life* (WHOQOL), ou questionários específicos que avaliam a QV com ênfase em características relacionadas à condição que está sendo estudada como no caso do câncer, menopausa, IU, como exemplo *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer Module* (EORTC QLQ-C30), *Menopause Rating Scale* (Escala de Avaliação da Menopausa - MRS) e *International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form* (ICIQ-SF) respectivamente (VELIKOVA; STARK; HEINEMANN et al., 1999; SELBY, 1999; ABRAMS et al., 2012).

O diagnóstico de câncer altera a dimensão da vivência do paciente, provocadas por mudanças na percepção do ambiente em que está inserido e nas experiências associadas resultando em um desequilíbrio espiritual. Esta doença complexa gera medo e incerteza sobre a cura e tratamento que resultam em consequências psicológicas com repercussões relevantes na QV (PIMENTEL, 2006; ALMEIDA et al., 2015).

Considerando os possíveis sintomas menopausais gerados pela quimioterapia em mulheres com câncer de mama, Gang et al. (2017) avaliaram a presença dos sintomas menopausais e a QV de 139 mulheres na pré-menopausa no momento do diagnóstico. Os

resultados mostraram que as participantes apresentaram nível baixo de atitudes positivas em relação ao estado avaliado, e por meio de um modelo de regressão foi possível afirmar que a diminuição da QV teve correlação, entre outros fatores, com a presença dos sintomas menopausais.

Um estudo realizado por Sousa et al. (2018) com mulheres em tratamento para o câncer de mama e avaliou o conhecimento, atitudes e experiência dos sintomas geniturinários provocados pela terapia endócrina por meio de entrevistas semiestruturadas. Evidenciaram que os sintomas geniturinários foram relatados como tendo um impacto negativo nas atividades pessoais, sociais e físicas. Ainda, foram frequentemente atribuídos à ansiedade, estresse e vergonha, podendo estar relacionado a diminuição da QV. Também foi ponto de destaque a limitação de orientação realizada pelos profissionais de saúde sobre os potenciais eventos adversos geniturinários provocados pela terapia endócrina adjuvante, apontando falta de conhecimento de que os sintomas poderiam estar associados ou exacerbados pelo tratamento.

Por fim, o estudo de Yoo et al. (2013) avaliaram a QV em 312 mulheres na pré-menopausa e em tratamento quimioterápico com antraciclina e ciclofosfamida. Para a inclusão no estudo a mulher deveria apresentar supressão ovariana e as participantes foram avaliadas antes da quimioterapia, um, seis e 12 meses após o término da quimioterapia. Por meio de uma escala a *Menopausal Quality of Life Questionnaire* (MEN-QOL), que avalia especificamente a QV na menopausa, os autores observaram que a QV foi pior no primeiro mês após a quimioterapia e isso não foi recuperado até a última avaliação, sendo os piores escores relacionados aos sintomas vasomotores e sexual.

O notável avanço no tratamento do câncer proporcionou sobrevida a muitas pacientes, havendo aproximadamente de 3,5 milhões de mulheres apenas nos Estados Unidos da América (EUA) vivendo com o diagnóstico de câncer de mama, o que aponta a necessidade de aumentar a atenção à QV (ACS, 2017; ACS, 2019).

Considerando que os sintomas geniturinários podem estar cada vez mais presentes devido ao aumento da sobrevida das mulheres com câncer de mama, a existência de poucos trabalhos que analisaram a severidade destes sintomas e a repercussões na QV (LIEM et al., 2015, SOUSA et al., 2017; ACS, 2017), se justifica a necessidade de mais estudos sobre o assunto. Visando proporcionar conhecimento para melhor manejo destes sintomas em sobreviventes do câncer de mama.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Analisar a ocorrência de sintomas geniturinários e o impacto na QV de mulheres com câncer de mama durante o tratamento quimioterápico adjuvante com uso de ciclofosfamida.

2.2. Objetivos Específicos

- Traçar o perfil das mulheres em tratamento quimioterápico;
- Comparar a atividade dos MAP durante uma contração muscular antes e após o tratamento quimioterápico;
- Comparar os domínios relacionados com a sintomatologia do climatério antes e após o tratamento quimioterápico;
- Comparar o grau dos sintomas urinários antes e após o tratamento quimioterápico;
- Avaliar a QV das mulheres com câncer de mama, no início e ao final do tratamento quimioterápico.

3 MÉTODO

3.1. Tipo de Estudo

Tratou-se de um estudo prospectivo, analítico e com uma abordagem quantitativa.

A pesquisa prospectiva caracteriza-se por iniciar com a observação de uma causa presumida e prosseguir até o efeito presumido. Além de resolver no princípio, a ambiguidade quanto à sequência temporal do fenômeno e a amostra têm mais probabilidade de serem representativas. O investigador pode estar em uma posição de impor controle para descartar as explicações concorrentes para os efeitos observado (POLIT; BECK, 2011).

A abordagem quantitativa trabalha com variáveis expressas sob a forma de dados numéricos e utiliza-se de recursos e de técnicas estatísticas desde as mais simples até as de uso mais complexos para classificá-los e analisá-los resultado em resultados de maior precisão e confiabilidade tornando-se passível de generalização (OLIVEIRA, 2005).

A pesquisa analítica é o tipo mais complexo de pesquisa quantitativa que envolve uma avaliação profunda das informações coletadas em um determinado estudo, a tentativa de explicar o contexto de um fenômeno no âmbito do grupo, grupos ou população (MARCONI; LAKATOS, 2005).

3.2. Local do estudo

O estudo foi realizado em um hospital localizado no oeste do Estado do Paraná. A coleta de dados ocorreu no ambulatório, que atende a população com suspeita de câncer de mama, bem como aquelas que estão nas diversas etapas do tratamento. A rotina de acompanhamento das mulheres encaminhadas para a quimioterapia consiste em retornos periódicos no ambulatório, nos quais são avaliadas pela equipe médica quanto às condições clínicas e físicas, além de verificar os exames complementares para início e/ou continuação da quimioterapia.

Outro setor envolvido no estudo foi a Central de Quimioterapia que conta com profissionais de diversas áreas, entre eles, oncologistas, enfermeiros e farmacêuticos. O atendimento é realizado de segunda a sexta-feira e atende aproximadamente 280 pessoas por semana, com diversos tipos de cânceres.

3.3 População do estudo

Foi realizado cálculo amostral assumindo uma distribuição F para aplicação da Análise da Variância Para Medidas Repetidas com duas medidas dependentes, utilizando como parâmetros um erro tipo I igual a 0,05, um tamanho de efeito médio ($TE=0,25$) e um poder de análise equivalente a 0,90. Com auxílio do programa G Power, obteve-se o equivalente a $n= 60$ mulheres.

Para este estudo, estabeleceu-se como critérios de inclusão: mulheres com diagnóstico de câncer de mama; com até 60 anos de idade; pós cirurgia mamária e que estivessem iniciando o tratamento quimioterápico com uso de ciclofosfamida pela primeira vez.

Os critérios de exclusão foram: mulheres que não puderem se expressar individualmente; com dificuldade de leitura e compreensão; que apresentassem metástase, ou novo tumor maligno; que já tivessem recebido tratamento quimioterápico por câncer de mama ou outro tipo de câncer; com perturbações neurológicas associadas com mobilidade (paraplegia, acidente vascular cerebral prévio com hemiplegia, múltiplos da esclerose múltipla, artrite reumatóide grave ou distúrbios músculo-esqueléticos), prolapsos uterinos graves e distopias vaginias; submetidas previamente a cirurgias perineais e mulheres no ciclo gravídico puerperal.

3.4 Variáveis do estudo

3.4.1 Variáveis independentes

As variáveis independentes foram subdividas em perfil sociodemográfico, caracterização da saúde prévia, perfil da vida reprodutiva e caracterização do tratamento.

- Idade no diagnóstico: definida a partir da data de nascimento constante no prontuário;
- Procedência: local onde residia, com as opções Cascavel –PR, outras cidades do Estado do Paraná, outros Estados e não informado;
- Raça: definido a partir da informação contida no prontuário sobre raça/cor;
- Escolaridade: quantidade de anos de estudo informado pela mulher;
- Situação conjugal: opções de com companheiro ou sem companheiro;
- Atividade remunerada: opções de sim ou não, e posteriormente havia as opções de aposentada, pensionista ou não informado, e ainda em aberto a opção outras na qual permitiu citar qual atividade exercia;

- Tabagismo: opções de sim, não; para o sim complementar quantos anos de tabagismos e quantos cigarros por dia (anos/maço);
- Comorbidades: outras comorbidades registradas no prontuário pelo médico;
- Número de vezes que engravidou: número de vezes que a mulher engravidou;
- Número de abortos: número de vezes que a mulher sofreu aborto;
- Número de partos: número de vezes que a mulher pariu;
- Tipo de partos: refere-se a forma de parto de todos os partos realizados, com as opções vaginal, com uso de fórceps e cesárea;
- *Status* menopausal: anterior (T0) e após a quimioterapia (T1), levando em conta os Critérios para classificação segundo *Breast Cancer Surveillance Consortium* (BCSC). A avaliação T1 foi realizada após 30 dias do término da quimioterapia;
- Uso de hormônio: se utilizava algum tipo de medicamento hormonal. Opções de sim e não;
- Tempo de uso de hormônio: para aquelas que relataram uso de hormônio, responde nesse item por quanto tempo em anos;
- Lado da mama comprometida: com as opções direita ou esquerda;
- Tipo histológico do tumor: considerado o registrado no prontuário pelo médico no diagnóstico;
- Estadiamento clínico: considerado o registrado no prontuário pelo médico no diagnóstico;
- Receptores hormonais (Receptores de estrógeno e progesterona, CERB-2, Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano [HER-2]): mensurado por meio do exame anatomopatológico, registrado pelo médico no prontuário;
- Tipo de cirurgia: considera-se o tipo de intervenção cirúrgica realizada na paciente e registrada no prontuário médico.

3.4.2 Variáveis independentes

As variáveis independentes foram:

- Protocolos de quimioterapia utilizado: registrado no prontuário médico;
- Perineômetria: dado obtido por meio da avaliação dos MAP. Valores em cmH₂O ou segundos;

- Escala de Avaliação da Menopausa (*Menopause Rating Scale*): Escala que avalia a presença e intensidade da sintomatologia menopausal;
- ICIQ- SF: Escala que classifica o tipo de IU e avalia o impacto na QV.

3.5 Procedimento de Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada entre os meses de agosto de 2017 e dezembro de 2018. As participantes foram acompanhadas por meio de avaliações periódicas e pré-determinadas por um período de, aproximadamente, seis meses após o início da quimioterapia. As participantes foram submetidas a ciclos de tratamento, sendo previstos de quatro a oito, em intervalos de 21 dias. As drogas que compuseram tais protocolos foram:

- FAC (5- fluouracil 500mg/m², doxorrubicina 50mg/m² e ciclofosfamida 500mg/m²) em protocolo de seis ciclos;
- AC-T (doxorrubicina 60mg/m², ciclofosfamida 600mg/m² e docetaxel 100mg/m²), em protocolo de oito ciclos;
- CMF (ciclofosfamida 600mg/m², metotrexate 40mg/m² e 5- fluouracil 600mg/m²) em protocolo de seis ciclos;
- TC (docetaxel 75 mg/m² e ciclofosfamida 600 mg/m²) em protocolo de quatro ciclos.

Os períodos de avaliação foram denominados de Tempo – de T0 até T1 para todas as participantes, sendo T0 a primeira avaliação realizada antes de iniciar o tratamento quimioterápico e T1 após 30 dias do término do tratamento quimioterápico.

após a quimioterapia; Escala de Avaliação da Menopausa, a qual quantifica a intensidade dos sintomas apresentados por mulheres no climatério; e a ICIQ-SF que quantifica impacto da IU na QV e classifica as perdas urinárias. Para avaliar a pressão e resistência exercida pelos MAP pélvico foi utilizado o aparelho perineômetro da marca Perina® (QUARK produtos médicos, Brasil). As escalas e protocolos serão descritos a seguir.

3.5.1 Classificação do status menopausal

A mulher foi classificada quanto ao seu *status* menopausal, de acordo com o BCSC. O BCSC foi estabelecido em 1994 com o objetivo de aprimorar a compreensão das práticas de triagem do câncer de mama nos EUA. Para identificar o *status* menopausal, as participantes deveriam preencher um ou mais dos critérios apresentados no Quadro 2 (BALLARD-BARBASH et al., 1997).

Quadro 2 – Critérios para classificação do Status Menopausal segundo *Breast Cancer Surveillance Consortium*.

Classificação do Status Menopausal	
Pré-menopausa	<ul style="list-style-type: none"> - Períodos menstruais não pararam - Uso atual de contraceptivos hormonais - Menos de 180 dias desde o último período menstrual
Perimenopausa	<ul style="list-style-type: none"> - Não tem certeza se os períodos menstruais pararam - De 180 a 364 dias desde o último período menstrual
Pós-menopausa	<ul style="list-style-type: none"> - Idade ≥ 55 anos - Relato de menopausa natural - Ooforectomia bilateral - Uso atual de terapia de reposição hormonal - 365 dias ou mais desde o último período menstrual
Menopausa cirúrgica/outras	<ul style="list-style-type: none"> - Histerectomia sem ooforectomia bilateral

Fonte: Traduzido de *Breast Cancer Surveillance Consortium*.

3.5.2 Escala de Avaliação da Menopausa

A Escala de Avaliação da Menopausa (*Menopause Rating Scale* – MRS) foi desenvolvida no início dos anos 90 na Alemanha com o intuito de avaliar a intensidade da sintomatologia menopausal apresentada pelas mulheres no climatério, e posteriormente foi traduzida e validada para diferentes línguas incluindo o português do Brasil (HEINEMANN et al., 2003), (ANEXO 1).

Constituída por 11 itens distribuídos em três domínios: (a) Somo-vegetativos – falta de ar, suores, calores; mal-estar do coração; problemas de sono; e problemas musculares e nas articulações (itens 1-3 e 11, respectivamente); (b) Psicológica – Estado de ânimo depressivo;

irritabilidade; ansiedade; e esgotamento físico e mental (itens 4-7, respectivamente); e (c) Urogenital – Problemas sexuais; problemas de bexiga; e ressecamento vaginal (itens 8- 10, respectivamente), (HEINEMANN et al., 2004).

Cada item pode ser graduado de 0 a 4 (0= nenhum; 1= pouco severo; 2= moderado; 3= severo; 4= muito severo). O escore da escala total resultou da soma dos escores das três subescalas, então os sintomas foram classificados em: assintomáticos ou escassos (0-4 pontos), leves (5-8 pontos), moderados (9-15 pontos) ou severos (mais de 16 pontos), (HEINEMANN et al., 2004).

De acordo com a pontuação de cada subescala, os sintomas de cada domínio podem ser classificados em: a) Somática - assintomáticos ou escassos (2 ou menos pontos), leves (3-4 pontos), moderados (5-8 pontos) ou severos (superior a 9 pontos); b) Psicológicos - assintomáticos ou escassos (0-1), leves (2-3 pontos), moderados (4-6 pontos) ou severos (mais de 7 pontos); c) Urogenitais: assintomáticos ou escassos (0 pontos), leves (1 ponto), moderados (2-3 pontos) ou severos (4 pontos ou mais), (HEINEMANN et al., 2004).

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

O impacto da IU na QV e a classificação da perda urinária foram obtidos por meio do ICIQ-SF, traduzido e validado para a população brasileira (TAMANINI et al., 2004) e recomendado pela Sociedade Internacional de Continência para uso em pesquisas e na prática clínica (ANEXO 2), (ABRAMS; CARDOZO; KHOURY, 2012).

O ICIQ-SF é um questionário simples, de rápida resposta, autoaplicável, composto por questões que avaliam: frequência de perdas urinárias, quantidade de urina perdida, impacto da IU na vida diária, e as situações de perda urinária.

As questões 1 e 2 são referentes a nome e idade da paciente. As questões 3 e 4 referem-se à frequência de perdas urinárias e a quantidade de urina perdida sendo pontuadas conforme o valor ao lado das respostas; e a 5 questão refere-se ao valor atribuído pela participante ao impacto causado pela IU na QV (0 a 10). A somatória dos valores pontuados nas questões 3, 4 e 5 resultou no escore total do ICIQ-SF que varia de 0 a 21 pontos, sendo que quanto maior o escore, maior a gravidade e o impacto da IU na QV (TAMANINI et al., 2004).

Ainda, pode ser interpretado de forma isolada quanto ao impacto na QV (questão 5), classificada da seguinte maneira: zero (0) ponto, nenhum impacto; de um a três pontos, leve impacto; de 4 a 6 pontos, moderado; de 7 a 9 pontos, grave; e de 10 ou mais pontos como muito grave (TAMANINI et al., 2004).

A última questão, questão 6, refere-se as oito situações em que pode ocorrer perda de urina, na qual a participante pode marcar múltiplas alternativas. Essas situações remetem a sintomas urinários como IUE, IU de urgência, enurese ou gotejamento pós-miccional. Esta questão é de cunho qualitativo, não havendo classificação, mas permite a avaliação da frequência dos sintomas referidos.

3.5.4 Perineometria

A contração dos MAP foi avaliada em T0 e T1 com auxílio do aparelho Perina® (QUARK produtos médicos, Brasil), o qual permite quantificar a força de contração e o tempo de contração sustentada dos MAP. O perineômetro foi desenvolvido inicialmente por Kengel, e recebe esta denominação por inserir-se na região perineal e avaliar a pressão exercida pelos MAP (KENGEL, 1948).

O protocolo para avaliação foi baseado no estudo de Özdemir et al. (2015). Para a avaliação, a mulher foi posicionada em decúbito dorsal em posição ginecológica modificada (flexoabdução de coxofemoral com os pés apoiados sobre a maca). Afim de proporcionar percepção e consciência de qual musculatura estava sendo avaliada pelo perineômetro realizou-se previamente a palpação bidigital, que refere-se a introdução dos dedos indicador e médio da examinadora no canal vaginal da mulher, com a mão devidamente enluvada e untada em gel, e solicitado a ela para contrair e relaxar a musculatura ao redor dos dedos da examinadora, evitando contrair a musculatura glútea, abdominal e anal (LAYCOCK, 1994; ÖZDEMİR et al., 2015).

Após a compreensão da contração dos MAP por meio de palpação bidigital, foi realizada a perineometria com o aparelho supracitado. A sonda vaginal de látex e pressórica, desinflada, conectada a um manômetro de pressão, revestida por preservativo de látex e lubrificada por gel a base de água foi introduzida no canal vaginal, de forma que ficasse visível apenas 0,5 a 1 cm da mesma, externamente ao introito vaginal (DIAS et al., 2011). Na sequência, a sonda foi insuflada lentamente até que a mulher sentisse uma ligeira pressão exercida pela sonda na parede vaginal e a pressão foi ajustada para ± 1 (ÖZDEMİR et al., 2015).

Para avaliação de força, foram solicitadas três contrações voluntárias com força máxima dos MAP, intervaladas em 10 segundos, e registrados os picos de pressão das três contrações sucessivas em cmH₂O (ÖZDEMİR et al., 2015). Os valores alcançados são visualizados por meio de uma escala linear de pressão representada por uma escala luminosa

de diodo emissor de luz (LEDs), a qual acompanha, em tempo real, o comportamento das contrações (DIAS et al., 2011).

Em seguida, para o teste de reistência, foram solicitadas três contrações sustentadas e intervaladas, e verificados os tempos máximos, em segundos, que a paciente sustentou as contrações, com auxílio de um cronômetro. As mulheres não eram interrompidas, a menos que as medições de pressão visualizadas na escala luminosa de LEDs chegassem a zero ou relatassem não conseguir mais manter a contração. Os intervalos dados entre cada contração mantida foi condizente ao tempo de sustentação alcançado pela mulher, porém adotado como tempo mínimo um minuto (Apêndice 4) (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

Nos casos de observação a utilização de músculos acessórios como abdominais, adutores de quadril e glúteos, o dado em coleta foi descartado, a mulher orientada e reavaliada (BARBOSA, 2009).

Como medidas de proteção e higiene, foram utilizadas luvas descartáveis durante todo o procedimento, foi fornecido lenços umedecidos para higiene anterior e posterior ao teste; o local e os instrumentos foram higienizados com álcool 70% antes e após cada avaliação.

Foram consideradas para análise de dados as médias dos valores observados de pico de força máxima, também chamada de contração rápida, e do tempo de sustentação da contração dos MAP, contração lenta (MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011).

Apesar da larga utilização dos dispositivos pressóricos nos estudos, a perineometria não possui escala de avaliação qualitativa bem aceita, sendo necessário a utilização de dados quantitativos (pressóricos) de populações semelhantes para análise (ÂNGELO, 2017). Até o presente momento, não é conhecido as médias de pressão e resistência esperadas especificamente para mulheres em tratamento quimioterápico para o câncer mama.

3.6 Análise estatística

As informações das 60 mulheres foram tabuladas em planilhas do programa Microsoft Excel® a fim de aplicar posteriormente os devidos testes estatísticos.

Para avaliar a associação entre as variáveis relativas a caracterização das entrevistadas (perfil sociodemográfico, caracterização de saúde prévia) foi utilizado o teste Qui-quadrado para Aderência. A caracterização do tratamento foi realizada em relação aos tipos de de significância estatística.

Os dados da perineometria, da Escala de Avaliação da Menopausa e do ICIQ-SF do início (T0) e final do período de tratamento (T1) foram avaliados quanto ao padrão de distribuição dos resíduos por meio do teste de Shapiro-Wilk, bem como avaliada a

homogeneidade das variâncias pelo teste de Cochran, considerando como variáveis explicativas o tipo de tratamento, o *status* menopausal e o número de filhos. Uma vez que os dados se encontravam em acordo com tais pressupostos, foi aplicada a Análise da Variância Fatorial para Medidas Repetidas, seguido pelo teste de acompanhamento de LSD-Fisher. Ainda sobre distribuição das situações em que ocorre IU, em T0 e T1, na questão 6 do ICIQ-SF, foram avaliadas as frequências de respostas e analisadas entre os dois períodos por meio do teste de Qui Quadrado para Independência. Para tal, utilizou-se o programa estatístico STATISTICA 7 (STATSOFT, 2004).

As matrizes das variáveis da perineometria, da Escala de Avaliação da Menopausa e do ICIQ-SF foram standardizadas e analisadas por meio da análise de componentes principais (PCA). Na análise de componentes principais são determinadas as cargas fatoriais, as quais são definidas como as correlações de cada variável com a composição do fator, sendo o fator uma nova variável estatística definida pelo conjunto das cargas fatoriais. As cargas fatoriais resultantes dos componentes principais foram avaliadas em relação ao tipo de quimioterapia, período do tratamento, *status* menopausal e número de partos. As avaliações realizadas por meio do tipo de quimioterapia e número de partos foram realizadas com a Análise da Variância Fator Único, seguido do teste de acompanhamento de Tukey-HSD.

A avaliação em relação ao período do tratamento foi realizada com a aplicação do teste-t para amostras dependentes, enquanto a avaliação em relação ao *status* menopausal foi realizada com a aplicação do teste t para amostras independentes. Nestes testes foi utilizado o nível de significância de 0.05, sendo realizados com o programa computacional R (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2019).

3.7 Princípios Éticos

O projeto foi aprovado pelo hospital onde o estudo foi desenvolvido e posteriormente pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP, segundo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, contidas na Resolução CNS 466/2012, e aprovado em 23 de abril de 2017 (Protocolo CAAE: 64629317.5.0000.5393) (ANEXO 3)

As mulheres que se enquadraram nos critérios de inclusão da pesquisa, receberam o convite para participarem da mesma nos dias de atendimento no ambulatório. Para estas mulheres, a pesquisadora expos os objetivos do estudo, lhes assegurou o sigilo de suas identidades,

garantindo-lhes ainda, a possibilidade de se recusarem a participar ou interromperem sua participação a qualquer momento, sem prejuízo para seu tratamento.

As mulheres convidadas foram informadas quanto aos objetivos, procedimentos e riscos associados ao desenvolvimento da pesquisa. Foram informadas quanto ao desconforto gerado pela avaliação da musculatura pélvica com o uso do perineômetro. A seguir, aquelas que decidiram participar, assinaram duas vias do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) juntamente com a pesquisadora e receberam uma via, sendo a outra arquivada pela pesquisadora (APÊNDICE 1).

As entrevistas e os procedimentos da pesquisa foram realizados na sala previamente reservada para esta finalidade.

Ainda, ao término do estudo, as mulheres que apresentaram alterações urogenitais foram encaminhadas para o ambulatório de fisioterapia do hospital em estudo ou para a clínica de reabilitação física de uma Universidade no mesmo município, que conta com serviços específicos para saúde da mulher, ou ainda foram encaminhada para serviços fisioterapêuticos nas cidades onde residiam.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização sócio-demográfica

Foram incluídas 60 mulheres, com média de idade de 46,3 anos ($DP \pm 5,77$). Em relação ao perfil sócio demográfico, foi possível verificar que a maioria (66,7%) era procedente de outras cidades do Paraná, de raça branca (78,3%), com escolaridade entre cinco e oito anos de estudo (36,7%), com companheiro (85%) e com atividade remunerada (75%). Quanto a comorbidades, 53% apresentavam algum tipo, sendo a hipertensão arterial (35%) a mais frequente, além de que 78,3% negaram ser tabagista (Tabela 1).

Tabela 1 – Caracterização sócio demográfica e presença de morbididades nas mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico.

Variáveis	Categorias	N	%
Procedência	Cascavel	13	21,7
	Outras cidades do Paraná	40	66,7
	Outros estados	6	10,0
	Paraguai	1	1,7
Raça	Branca	47	78,3
	Preta	3	5,0
	Parda	9	15,0
	Amarela	1	1,7
Escolaridade	Até 4 anos	15	25,0
	De 5 a 8 anos	22	36,7
	De 9 a 12 anos	17	28,3
	Acima de 13 anos	6	10,0
Situação Conjugal	Com companheiro	51	85,0
	Sem companheiro	9	15,0
Atividade Remunerada	Sim	45	75,0
	Não	15	25,0
Tabagismo	Sim	5	8,3
	Não	47	78,3
Comorbidades	Hipertensão Arterial Crônica	21	35,0
	Diabetes Mellitus	4	6,7
	Cardiopatias	3	5,0
	Pneumopatia	1	1,7
	Depressão	6	10,0

Fonte: Dados da pesquisa.

Foi possível verificar que a maioria das mulheres apresentaram a mama esquerda afetada (58,3%), 90,2% apresentaram carcinoma ductal infiltrante, 91,7% foram submetidas à cirurgia conservadora e 56,6% fizeram biopsia do linfonodo sentinela (Tabela 2).

Tabela 2 - Frequências absolutas (n) e relativas (%) das variáveis quanto a caracterização do tratamento.

Variáveis	Categoria	N	%	p-valor
Lado da mama comprometida	Direita	25	41,7	0,197
	Esquerda	35	58,3	
Tipo histológico do tumor	Ductal <i>in situ</i>	3	5,0	<0,0001
	Lobular <i>in situ</i>	1	1,6	
	Ductal infiltrante	54	90,2	
	Lobular infiltrante	1	1,6	
	Indiferenciado	1	1,6	
Estadiamento do tamanho do tumor	T1	30	50	<0,0001
	T2	26	43,4	
	T3	3	5,0	
	T4	1	1,6	
Linfonodos	NX	1	1,6	<0,0001
	N0	39	65,0	
	N1	15	25,0	
	N2	5	8,4	
Estadiamento clínico	I	18	30,0	<0,0001
	IIA	24	40,0	
	IIB	10	26,7	
	IIIA	6	10	
	IIIB	2	3,3	
Receptor de estrógeno	RE+	40	66,7	0,0098
	RE-	20	33,3	
Receptor de Progesterona	RP+	38	63,3	0,039
	RP-	22	36,7	
HER2	HER2+	20	33,3	0,0098
	HER2-	40	66,7	
Tipo de cirurgia	Mastectomia simples	5	8,3	<0,0001
	Quadrantectomia	55	91,7	
Método de abordagem linfonodal	BLS	34	56,6	0,302
	LA	26	43,4	

RE+- Receptor de estrogênio positivo; RE- - Receptor de estrogênio negativo, RP+ - Receptor de progesterona positivo; RP- - Receptor de progesterona negativo; HER2 - Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; HER2 + - Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano positivo; HER2 - - Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano negativo; BLS - biopsia de linfonodo sentinela; LA - linfadenectomia axilar; P-valor relativo ao teste de Qui Quadrado para Independência. Fonte: Dados da pesquisa.

Em relação ao *status* menopausal pré quimioterapia, foi verificado que 60% das mulheres avaliadas apresentavam ciclos menstruais regulares e foram classificadas na pré-

menopausa ($\chi^2=20,8$; $p<0,0001$). Porém, na avaliação de 30 dias após o término do tratamento quimioterápico, 15% apresentaram ciclos irregulares e 58,3% apresentaram amenorreia após a quimioterapia ($\chi^2=20,8$; $p<0,0001$). Quanto ao uso de hormônio, 80% não fazia uso ($\chi^2=16,3$; $p=0,0003$), porém, 18% fez uso de anticoncepcionais hormonais anterior ao diagnóstico do câncer ($\chi^2=8,33$; $p=0,0039$) e geralmente por mais de cinco anos ($\chi^2=139$; $p<0,0001$), (Tabela 3).

Quanto à história obstétrica, 41,7% das mulheres engravidou duas vezes ($\chi^2=21,5$; $p=0,0002$), 26,7% delas teve um aborto ($\chi^2=22,21$; $p<0,0001$), 46,7% teve dois partos ($\chi^2=27,0$; $p<0,0001$), 51,4% deste foi parto vaginal ($\chi^2=19,75$; $p<0,0001$), (Tabela 3).

Tabela 3 – Frequências absolutas (n) e relativas (%) das variáveis quanto ao ciclo menstrual e uso de hormônios.

Variáveis	Categorias	N	%	p-valor
Status menopausal pré quimioterapia	Pré-menopausa	36	60,0	<0,0001
	Perimenopausa	8	13,3	
	Pós-menopausa	16	26,7	
Status menopausal após quimioterapia	Amenorréia	35	58,3	0,0003
	Irregular	9	15,0	
	Pós-menopausa prévia	16	26,7	
Uso de Hormônio	Sim	12	20,0	<0,0001
	Não	48	80,0	
QHORM	Reposição	1	1,7	0,0039
	Anticoncepcional	11	18,3	
Tempo de uso de hormônios (anos)	0	48	80,0	<0,0001
	1	1	1,7	
	2	1	1,7	
	4	1	1,7	
	5 ou mais	9	13,3	
Número de vezes que engravidou	0	3	5,0	0,0002
	1	12	20,0	
	2	25	41,7	
	3	10	16,7	
	4 ou mais	10	16,7	
Número de abortos	1	16	26,7	<0,0001
	2	1	1,7	
	3 ou mais	2	3,3	
Número de partos	1	19	31,7	<0,00001
	2	28	46,7	
	3	6	10,0	
	4 ou mais	4	6,7	
Tipo de parto	Vaginal	37	51,4	<0,0001
	Cesárea	28	38,9	
	Fórceps	7	9,7	

QHORM - finalidade do uso do hormônio; P-valor relativo ao teste de Qui Quadrado para Independência. Fonte: Dados da pesquisa.

4.4 Perineometria

Com o uso do perineômetro foram obtidos valores para as contrações rápidas e lentas, sendo que as médias para T0 foram de 18,78 cmH₂O (DP± 8,32) e 21,61 segundos (DP± 12,28) respectivamente, e em T1 de 17,85 cmH₂O (DP±7,71) e 20,35 segundos (DP±9,96). Houve diferença estatística significantes entre as contrações rápidas de T0 e T1 (0,002) e lentas em T0 e T1 (p=006).

Quando comparado os diferentes grupos de mulheres de acordo com a quimioterapia utilizada, observou-se que entre as médias da contração rápida ($F_{3, 56}=0,476$; $p=0,700$) e da contração lenta ($F_{3, 56}=0,929$; $p=0,433$) não apresentaram diferença estatística significativa. Porém, todos apresentaram redução significativa da média da contração rápida ($F_1=6,58$; $p=0,013$) e na contração lenta ($F_1=6,47$; $p=0,014$) ao término da quimioterapia (Tabela 4 e Figura 2).

Em relação ao *status* menopausal antes da quimioterapia, a avaliação da contração rápida da musculatura perineal não apresentou associação entre as mulheres na pré e pós-menopausa ($F_{1, 58}=0,0003$; $p=0,986$). O mesmo foi observado na avaliação da contração lenta ($F_{1, 58}=0,0122$; $p=0,913$). Porém, todos apresentaram redução significativa das médias da contração rápida ($F_1=7,67$; $p=0,007$) e lenta ($F_1=5,917$; $p=0,002$) ao final do tratamento quimioterápico (Tabela 4 e Figura 3).

Também não foi observada associação entre o número de partos e a contração rápida ($F_{2, 57}=2,78$; $p=0,070$) ou com a contração lenta ($F_{2, 57}=0,264$; $p=0,769$). Destaca-se que não houve alteração das médias das contrações rápida ($F_1=0,00009$; $p=0,993$) e lenta ($F_1=1,548$; $p=0,218$) entre o início e o final da avaliação, (Tabela 4).

Tabela 4 – Médias e Desvios Padrão (DP) das contrações rápidas e lentas obtida por meio de perineômetro nas avaliações em T0 e T1.

avaliações em T0 e T1.

Variáveis	Categorias	N	T0		T1	
			Média	DP	Média	DP
Contrações rápidas						
Tipos de Quimioterapia	FAC	16	20,33	9,07	19,32	8,91
	TC	10	17,96	5,81	17,60	5,17
	AC+T	23	17,95	10,07	16,65	8,92
	CMF	11	19,05	5,03	18,45	5,08
Status menopausal	Pré-menopausa	44	19,24	8,64	18,40	8,00
	Pós-menopausa	16	17,27	7,42	16,32	6,86
Número de Partos	Nulíparas	3	16,13	12,60	18,13	15,21
	≤ 2 partos	47	19,95	8,02	18,82	7,14
	> 2 partos	10	14,09	7,48	13,21	7,04
Contrações lentas						
Tipos de Quimioterapia	FAC	16	21,68	7,66	21,17	7,63
	TC	10	21,21	11,95	19,15	8,80
	AC+T	23	23,53	16,86	21,66	13,29
	CMF	11	17,87	4,94	17,52	5,00
Status menopausal	Pré-menopausa	44	22,68	12,36	21,39	9,88
	Pós-menopausa	16	18,69	11,96	17,51	9,95
Número de Partos	Nulíparas	3	14,92	8,67	14,92	8,88
	≤ 2 partos	47	22,19	10,20	20,94	8,14
	> 2 partos	10	20,91	20,57	19,23	16,77

Fonte: Dados da pesquisa

Figura 2 – Médias e intervalos de confiança (95%) das contrações rápidas nas avaliações T0 (inicial) e T1 (final).

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 3 – Médias e intervalos de confiança (95%) da contração lentas nas avaliações T0 (inicial) e T1 (final).

Fonte: Dados da pesquisa.

4.5 Escala de Avaliação da Menopausa

Avaliando-se os domínios da Escala de Avaliação Menopausa em função dos tipos de quimioterapias que as mulheres receberam, foi possível verificar que em todos houve piora nos três domínios, somo-vegetativos, psicológico e urogenital, após o tratamento ($p < 0,05$), independentemente das drogas utilizadas ($p > 0,05$), (Tabela 5).

Tabela 5 – Médias e Desvios Padrão (DP) dos Domínios da Escala de Avaliação da Menopausa nas avaliações em T0 e T1.

Domínios	Grupos	T0		T1		p-valor
		Média	DP	Média	DP	
Somo-vegetativos	FAC	1,75	1,98	6,38	2,33	0,318
	TC	1,00	1,49	6,40	2,72	
	AC+T	1,35	1,64	5,26	3,31	
	CMF	1,36	1,91	6,91	1,70	
Psicológico	FAC	1,88	1,89	3,38	1,71	0,742
	TC	1,40	1,35	3,10	1,60	
	AC+T	2,26	2,67	4,22	3,07	
	CMF	2,00	2,28	4,55	3,05	
Urogenital	FAC	1,38	1,59	4,44	2,06	0,734
	TC	1,60	1,43	4,20	1,55	
	AC+T	1,61	2,39	4,39	2,93	
	CMF	1,36	1,43	4,91	1,97	

P-valor com significância estatística $> 0,05$ relativo ao teste de Qui Quadrado para Independência. Fonte: Dados da pesquisa.

Ao realizar o mesmo tipo de análise, mas considerando o *status* menopausal anterior à quimioterapia, foi possível verificar que houve piora nos três domínios após o tratamento, independente do *status* menopausal, apesar de não ser estatisticamente significante (Tabela 6).

Tabela 6 – Médias e Desvios Padrão (DP) dos Domínios da Escala de Avaliação da Menopausa nas avaliações em T0 e T1.

Domínios	Menstruação	T0		T1		p-valor
		Média	DP	Média	DP	
Somo-vegetativos	Pré-menopausa	1,20	1,56	5,98	2,54	0,571
	Pós-menopausa	1,94	2,11	6,25	3,30	
Psicológico	Pré-menopausa	1,64	1,67	3,57	2,31	0,868
	Pós-menopausa	2,88	3,12	4,69	3,07	
Urogenital	Pré-menopausa	1,36	1,86	4,41	2,36	0,638
	Pós-menopausa	1,88	1,86	4,62	2,28	

Fonte: Dados da pesquisa.

Ainda considerando o *status* menopausal, foi possível verificar piora de todos os sintomas após a quimioterapia ($p>0,05$), independentemente de a mulher estar na pré ou pós-menopausa. Vale ressaltar que para a variável Coração ($p>0,05$), houve aumento significativo da severidade entre as mulheres na pré-menopausa quando comparadas às na pós-menopausa (Tabela 7).

Tabela 7 – Médias e Desvios Padrão (DP) da Escala de Avaliação da Menopausa em relação ao status menopausal nas avaliações em T0 e T1.

Variáveis	Menstruação	T0		T1		p-valor
		Média	DP	Média	DP	
Calor	Pré-menopausa	0,23	0,57	1,98	1,05	0,260
	Pós-menopausa	0,38	0,81	1,75	1,24	
Coração	Pré-menopausa	0,16	0,37	0,95	0,71	0,042
	Pós-menopausa	0,38	0,62	0,69	0,70	
Sono	Pré-menopausa	0,45	0,66	1,05	0,71	0,195
	Pós-menopausa	0,56	0,51	1,50	1,26	
Depressão	Pré-menopausa	0,48	0,66	0,86	0,79	0,409
	Pós-menopausa	0,94	0,93	1,12	0,96	
Irritação	Pré-menopausa	0,39	0,65	0,77	0,77	0,500
	Pós-menopausa	0,56	1,03	0,81	0,98	
Ansiedade	Pré-menopausa	0,50	0,55	0,82	0,87	0,387
	Pós-menopausa	0,56	1,03	1,12	1,26	
ESGFM	Pré-menopausa	0,28	0,63	1,14	0,99	0,869
	Pós-menopausa	0,81	1,04	1,62	0,89	
Relações sexuais	Pré-menopausa	0,52	0,85	1,73	1,04	0,511
	Pós-menopausa	1,00	1,37	2,00	1,21	
Bexiga	Pré-menopausa	0,34	0,57	0,84	0,78	1,000
	Pós-menopausa	0,44	0,63	0,94	0,77	
Vaginal	Pré-menopausa	0,50	0,82	1,84	1,12	0,782
	Pós-menopausa	0,44	0,81	1,69	1,14	
Musculatura	Pré-menopausa	0,36	0,72	2,00	1,03	0,883
	Pós-menopausa	0,62	0,96	2,31	1,30	

ESGFM: Esgotamento físico e mental. Fonte: Dados da pesquisa.

4.6 International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form ICIQ-SF

Quanto a avaliação do escore total do instrumento ICIQ-SF, que avaliou a gravidade e o impacto na QV, foi possível verificar que nenhum dos grupos de quimioterapia avaliados apresentou diferença estatística significativa ($F_{3, 56}=1,163$; $p=0,332$). Porém, todas apresentaram elevação significativa das médias do escore total ao final da avaliação, revelando aumento na gravidade dos sintomas e piora na QV ($F_{1}=17,45$; $p=0,0001$; Tabela 8 e Figura 4).

Em T0 haviam 35% das mulheres com sintomas urinários com impacto leve na QV, e em T1 houve aumento para 58% ($p<0,05$) das mulheres com sintomas urinários, porém permaneceram com impacto leve na QV.

Em relação a comparação de ICIQ-SF com *status* menopausal anterior à quimioterapia, foi possível verificar que nenhum dos grupos avaliados apresentou diferença estatística significativa ($F_{1, 58}=0,396$; $p=0,532$), mas todas apresentaram elevação significativa das médias

dos escores na avaliação T1, demonstrando piora da sintomatologia ($F_1=12,82$; $p=0,0007$; Tabela 8).

Ao realizar a comparação de ICIQ-SF com mulheres que apresentaram diferença de paridade, foi possível verificar que nenhum dos grupos avaliados apresentou diferença estatística significativa ($F_{2, 57}=0,010$; $p=0,990$), mas apresentaram elevação significativa das médias dos escores na avaliação T1 ($F_1=5,75$; $p=0,020$; Tabela 8).

Tabela 8 – Médias e Desvios Padrão (DP) do escore de ICIQ-SF em avaliações em T0 e T1.

			T0		T1	
		N	Média	DP	Média	DP
Tipos de quimioterapia	FAC	16	2,31	4,38	3,63	4,49
	TC	10	2,00	2,87	2,30	3,06
	AC+T	23	1,13	1,87	2,04	2,42
	CMF	11	1,36	1,91	3,09	2,17
Status menopausal	Pré-menopausa	44	1,50	2,98	2,66	3,37
	Pós-menopausa	16	2,00	2,63	2,81	2,59
Número de partos	Nulíparas	3	1,67	2,89	2,67	2,52
	≤ 2 partos	47	1,68	3,10	2,77	3,43
	> 2 partos	10	1,40	1,84	2,40	1,96

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4 – Médias e intervalos de confiança (95%) dos escores totais de ICIQ-SF nas avaliações em T0 (inicial) e T1 (final).

De acordo com a questão qualitativa do ICIQ-SF (Quando você perde urina?), na avaliação em T0, 41 mulheres (68,3%) responderam que nunca perdiam urina, e em T1 apenas 25 mulheres (41,6%) negaram a perda urinária. Observou-se que houve aumento dos episódios de perda de urina associado a tosse ou espirro após a quimioterapia (T1), relacionado a IUE (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição das situações em que ocorre IU nas avaliações em T0 e T1 conforme respostas das mulheres à questão 6 do ICIQ-SF.

Situação em que ocorre a IU*	T0		T1		p-valor
	N	%	N	%	
“Perco antes de chegar ao banheiro”	7	24,1	7	16,3	0,923
“Perco quando tusso ou espirro”	19	65,5	32	74,4	
“Perco quando estou dormindo”	1	3,4	1	2,3	
“Perco quando estou fazendo atividades físicas”	2	7	3	7,0	
“Perco quando terminei de urinar e estou me vestindo”	0	0	0	0	
“Perco sem razão óbvia”	0	0	0	0	
“Perco o tempo todo”	0	0	0	0	
Total	29	100	43	100	

*Cada mulher podia escolher mais de uma resposta. Fonte: Dados da pesquisa.

4.7 Avaliação sintetizada

A partir da avaliação multivariada foi verificada que o primeiro componente principal foi definido como a variação dos valores dos escores de Escala de Avaliação da Menopausa e contração lenta (Autovalor=1,61; Variabilidade=40,34%), estando inversamente relacionadas. O segundo componente principal representa a associação entre ICIQ-SF e contração rápida (Autovalor=1,05; Variabilidade=26,16%), também inversamente relacionadas entre si.

Foi realizada a avaliação das cargas fatoriais em relação a diferentes fatores: tipos de quimioterapia (Figura 5A), período do tratamento (Figura 5B), *status* menopausal (Figura 5C) e número de partos (Figura 5D).

Figura 5 – Diagrama de ordenação da análise de componentes principais das variáveis contração rápida, contração lenta, Escala de Avaliação da Menopausa e ICIQ em relação aos grupos de mulheres que **A)** fizeram diferentes tipos de quimioterapia, **B)** período do tratamento, **C)** status menopausal e **D)** número de partos.

Legenda: contração rápida (RAP), contração lenta (LENT), tipos de quimioterapia (AC+T, CMF, FAC e TC); período do tratamento o que é 1 e 2; status menopausal o que é pré e pós; número de partos. Fonte: Dados da pesquisa.

Foi possível verificar que não houve a distinção do comportamento integrados das variáveis obtidas pela perineometria, Escala de Avaliação Menopausa e ICIQ-SF entre os grupos de mulheres que fazem diferentes tipos de quimioterapias ($p > 0,05$). Assim como não houve em relação ao status menopausal ($p > 0,05$) e ao número de partos ($p > 0,05$). Contudo, houve diferenças estatísticas significativas ao longo das avaliações T0 e T1 (Figura 6).

As cargas fatoriais do componente principal 1 (Dim.1), que representa a Escala de Avaliação Menopausa e contração lenta apresentaram diferenças significativas entre os tempos de avaliação ($t=14,6$; $p < 0,0001$; Figura 6), mostrando que após o tratamento há uma elevação dos valores da Escala de Avaliação da Menopausa e redução dos valores de contração lenta,

demonstrando que ao final do tratamento houve piora dos sintomas menopausais e redução da resistência muscular de AP.

Figura 6 – Médias e Erros Padrão das cargas fatoriais do componente principal 1 da PCA avaliadas entre mulheres que fizeram quimioterapia nos períodos T0 e T1.

Fonte: Dados da pesquisa.

As cargas fatoriais do componente principal 2 (Dim.1), que representa a ICIQ e contração rápida, apresentaram diferenças significativas entre os tempos de avaliação ($t=-6,00$ $p<0,0001$; Figura 7), mostrando que após o tratamento há uma elevação dos valores do *score* total ICIQ e redução dos valores de contração rápida, ou seja, constatando piora do sintomas urinários e qualidade de vida e redução da força de AP.

Figura 7 – Médias e Erros Padrão das cargas fatoriais do componente principal 2 da PCA avaliadas entre mulheres que fizeram quimioterapia nos períodos pré e pós-tratamento.

Fonte: Dados da pesquisa.

5 DISCUSSÃO

Apesar de o câncer de mama ocorrer predominantemente em mulheres na pós-menopausa, com mais de 50 anos de idade, o diagnóstico desta patologia vem aumentando rapidamente entre as mulheres mais jovens e na pré-menopausa (CANCER RESEARCH, 2019). Dado observado no presente estudo, onde a média de idade foi de 46 anos e 60% das mulheres estavam na pré-menopausa antes da quimioterapia.

Seguindo em relação as variáveis sociodemográficas, este estudo foi composto pela maioria de mulheres brancas, casadas e que com atividade remunerada, semelhante ao encontrado no estudo realizado na Espanha por Cobo-Cuenca et al. (2018), mas com a divergência de que no estudo espanhol o nível de escolaridade foi superior ao do presente estudo.

Algumas doenças prevalentes na meia-idade têm sido relacionadas ao câncer de mama como Diabetes Mellitus e a hipertensão arterial, e foram citadas como importantes fatores para o desenvolvimento de disfunções pélvicas (TANNEBAUM et al., 2013; AKKUS; PINAR, 2016; NG et al., 2018). Reforçando o exposto, um estudo com mulheres com câncer de mama comparou as comorbidades apresentadas pelo grupo pré-menopausa com o grupo pós-menopausa, e foi observado diferença significativa entre os dois grupos com maior incidência no grupo pós menopausa de hipertensão ($p < 0,001$) e diabetes ($p < 0,001$) e disfunções pélvicas.

Entende-se que a diabetes mellitus provoca alterações no tecido biológico e nas terminações nervosas reduzindo a sensibilidade do tecido o que pode vir alterar desde resposta muscular até potencial excitatório dos tecidos pélvicos. Enquanto que as mulheres hipertensas têm 1,67 vezes mais chances de ter disfunção sexual que as normotensas, isto é justificado devido aos níveis elevados de pressão arterial causarem uma diminuição no fluxo sanguíneo na vagina e no clitóris. Essa redução de fluxo sanguíneo resulta na perda do músculo liso e no desenvolvimento de tecido fibroso, que podem interferir na resposta de relaxamento e dilatação que ocorrem quando há estimulação sexual, causando secura vaginal e dispareunia (ZHANG et al., 2012; LUNELLI; IRIGOYEN; GOLDMEIER, 2018).

Observado em estudo recente com 2.252 mulheres submetidas a quimioterapia adjuvante, o tipo histológico de câncer de mama de maior prevalência foi o carcinoma ductal infiltrante (81,1%), e o estadiamento clínico na classificação TMN foi o grau II (54,9%) (FERREIRA et al., 2019). Esses dados se assemelham aos observados no presente estudo o qual apresentou 90,2% e 66,7% respectivamente.

As técnicas de abordagem linfonodal tiveram incidências semelhantes entre biópsia do linfonodo sentinela e linfadenectomia axilar ($p=0,302$) indo ao encontro do exposto por Ferreira et al. (2019) para o grupo de quimioterapia adjuvante. Porém referiram que técnica cirúrgica de maior frequência foi a mastectomia, podendo ser justificada pelo grau de estadiamento ou pela opção da equipe de saúde. Em outro estudo mais de 70% das mulheres foram submetidas a cirurgia conservadora mamária, contra aproximadamente 20% de mastectomia (MAZOR et al., 2018).

As mulheres submetidas a quimioterapia adjuvante apresentam com maior frequência receptores hormonais positivos (estrogênio e progesterona) e o HER 2 negativo, indo de acordo aos dados do presente estudo e com as indicações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para Câncer de Mama (BRASIL, 2018; FERREIRA et al., 2019).

As mulheres estudadas apresentaram história obstétrica semelhante à de outros estudos, com maior frequência de dois partos e sem histórico de abortos, com menos de 1/5 da amostra utilizando anticoncepcionais (TERRY et al., 2016, BAMBARA et al., 2017).

A utilização de poliquimioterápicos para tratamento do câncer dificulta a avaliação de qual agente é responsável pela indução da amenorréia, porém é sabido que os agentes alquilantes como a ciclofosfamida são associados a uma maior incidência. Mesmo havendo marcadores mais confiáveis para lesão ovariana, a amenorréia é utilizada em diversos estudos, com ou sem associação de outros instrumentos, possivelmente devido ao fato de ser observacional, não gerando custo ou intervenções. Sua incidência varia de 18% a 97% de acordo com a idade da mulher, com uma maior probabilidade de ser irreversível a partir dos 45 anos e se agravando conforme o aumento da idade (CASTIGLIONE-GERTSCH et al., 2003; SILVA et al., 2019; ZAVOS; VALACHIS, 2016; PISTILLI et al., 2019).

Entretanto, pelo tempo de observação limitado a 30 dias após o término da quimioterapia, não foi possível analisar a reversibilidade da amenorreia entre aquelas mulheres consideradas na pré-menopausa anterior ao tratamento. Mas destaca-se que após a quimioterapia, 71,7% das mulheres permaneceram com ciclos menstruais irregulares ou ausente. Dado que corrobora com estudo de Morarji et al. (2017) que avaliaram a função ovariana em sobreviventes de câncer de mama tratadas com protocolos com a ciclofosfamida e observaram uma redução expressiva da presença do ciclo menstrual regular, de 91% anterior ao tratamento para 7% após.

Esta alteração de função ovariana induzida pelo quimioterápico pode promover alterações do tônus e trofismo do AP (TINELLI et al. 2005; MARQUES; SILVA; AMARAL, 2011); confirmando a necessidade de avaliação dos MAP, envolvidos tanto na continência urinária quanto na função sexual.

Com o objetivo de avaliar a atividade dos MAP, foi utilizado a perineômetria, que consiste em um método simples, bem tolerado e minimamente invasivo, que permite identificar o recrutamento muscular correto, consistindo em método confiável para avaliar objetivamente a força e resistência dos MAP (ANDREW et al., 2005; THOMPSON et al., 2006; RAHMANI; MOHSENI-BANDPEI, 2011). Estudos recentes mostram que apesar de se tratar de um aparelho simples, os resultados obtidos pelo perineômetro apresentam forte correlação com os achados eletromiográficos sobre a função dos MAP (MACÊDO et al., 2018; SARTORI et al., 2019).

Não é conhecido, até o presente momento, estudos que tenham mensurado com o perineômetro força e resistência dos MAP em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico, o que impossibilita comparações entre os valores encontrados após a quimioterapia. No entanto, em comparação com mulheres saudáveis na faixa etária de 40 a 50 anos, a média das contrações rápidas em T0 se aproximou ao de outro estudo brasileiro que a média de valor de 13,1 (DP=7.3), porém a média das contrações lentas encontradas no presente estudo foi superior (SARTORI et al., 2019). Essa diferença de valores pode ser considerada pela promoção da consciência perineal promovida pela pesquisadora deste estudo anterior a coleta de dados, por meio de orientações e palpação digital da musculatura avaliada.

Por outro lado, houve redução da média de valores das contrações rápidas e lentas após a quimioterapia (T1), permitindo inferir que houve uma redução (atrofia) dos MAP no decorrer do tratamento, podendo estar associado a alteração de tônus e trofismo causada pela deficiência de estrogênio provocado pelo composto ciclofosfamida (TINELLI et al., 2005).

Esta redução significativa de força dos MAP após a quimioterapia (tanto na contração rápida, a qual é referente a ação das fibras musculares tipo II, quanto na contração lenta que é realizada pelas fibras tipo I) sugere que um dos fatores pode ser a ação lesiva da quimioterapia nos ovários, que responde reduzindo o estrogênio nos tecidos do assoalho pélvico, provocando redução de força muscular (TINELLI et al., 2005; SEARS; ROBINSON; WALKER, 2018). Sendo reforçado pela piora dos sintomas urinários observados no ICIQ-SF.

As médias dos valores atingidos nas contrações rápidas e lentas obtidas por meio do perineômetro não apresentaram associação significativa entre os grupos pré e pós-menopausa e quanto ao número de partos. Dado observado por Sartori et al. (2019) que avaliaram a força e

a resistência dos MAP tanto com o perineômetro quanto com eletromiografia de superfície em mulheres saudáveis em diferentes faixas etárias, e pontuou que as disfunções dos MAP podem estar ligadas a causas multifatoriais corroborando com demais estudos (BØ; FINCKENHAGEN, 2003; AMARO et al., 2005; THOMPSON et al., 2006).

Em estudo transversal onde foram avaliadas a força dos MAP com auxílio do perineômetro de 125 mulheres saudáveis, observou-se a redução significativa da força máxima dos MAP à medida que a paridade aumentou. Também ocorreu a diminuição do tempo de sustentação/resistência para aquelas com mais de dois partos (HWNAG; KIM; SONG, 2019).

Um estudo realizado com 556 mulheres sem histórico de câncer atendidas em dois ambulatorios de uroginecologia na cidade de Fortaleza-CE, apontou que aquelas na faixa etária de 50 anos a IUE foi a mais prevalente (SABOIA et al., 2017). Dado em consonância com o observado no presente estudo, onde 72,5% das queixas urinárias relatadas, referiam-se a IUE.

Segundo o estudo qualitativo realizado por Sousa et al. (2018) com mulheres com câncer de mama, os sintomas urinários foram frequentemente relatados durante o tratamento com terapia endócrina adjuvante, porém não sabiam que os sintomas poderiam estar associados ou exacerbados pela terapia endócrina adjuvante. Dentre as disfunções urinárias citadas a IU foi a mais prevalente, indo de acordo com questão seis do ICIQ-SF, que demonstrou aumento da IU após o tratamento quimioterápico adjuvante, o qual também promove alteração de estrogênio.

Os sintomas urinários da menopausa em mulheres com câncer de mama são resultado da insuficiência do ovário, secundária à quimioterapia em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa. A literatura mostra que os sintomas são percebidos nestas duas populações, porém com maior intensidade entre as pré-menopausadas (LESTER; BERNAHARD, 2009), no entanto tal associação não foi observada no atual estudo, tendo impacto semelhante nos dois grupos.

Os sintomas urinários comumente associados à menopausa incluem IU, aumento da frequência miccional, noctúria, disúria e infecções recorrentes do trato urinário inferior. Estes sintomas, diferente dos vasomotores, se não tratados continuam ao longo da vida e podem até piorar com o tempo (HOLROYD-LEDUC et al., 2008; LESTER; BERNAHARD, 2009).

Uma revisão sistemática da literatura sobre sintomas urinários no tratamento do câncer de mama apontou que as taxas de prevalência de sintomas como disúria foram relatados por 12% das mulheres e 58% relataram dificuldade no controle da bexiga com sintomas em sua maioria leves ou moderados (DONOVAN et al., 2012). Dados que corroboram com este estudo que revelou aumento das mulheres com sintomas urinários de 35% antes da quimioterapia para 58% após ($p<0,05$), porém mantendo sintomas leves.

Em outro estudo, que avaliou 113 mulheres sem câncer e a relação entre IU e disfunção sexual durante a menopausa, foram utilizados os questionários *Female Sexual Function Index* para os sintomas sexuais e o ICIQ-SF para os urinários. Foi observado que as mulheres com sintomas sexuais apresentavam mais IU (48,1%) que as sem sintomas sexuais (32,2%). Esses sintomas apontaram maior prevalência de IU mista com sintomas moderados, confirmando a correlação da severidade dos sintomas urinários com a função sexual (MENEZES et al., 2017).

A função sexual é frequentemente relegada a um "*status* de baixa prioridade" no momento do diagnóstico e tratamento do câncer de mama, embora essa alteração esteja associada a um sofrimento significativo com impacto negativo na intimidade e nos relacionamentos pessoais. É importante considerar que 40% da população em geral relatam problemas sexuais, sendo assim, muitos sobreviventes de câncer apresentam queixas sexuais antes de seu diagnóstico, porém os tratamentos podem exacerbar os sintomas ou iniciar uma nova disfunção sexual (SHIFREN et al., 2008)

Os tratamentos para o câncer de mama podem mudar o ambiente hormonal das mulheres na pré e pós-menopausa e alterar as experiências dos sintomas menopausais, sugere-se que entre 65% e 100% delas experimentam pelo menos desses sintomas e impactam negativamente na QV (HOWARD-ANDERSON et al., 2012; BARTON; GANZ, 2015).

Em um estudo transversal onde foram avaliadas as diferenças na ocorrência, gravidade e angústia gerada pelos sintomas entre mulheres na pré e pós-menopausa antes da cirurgia do câncer de mama, foi observado que a secura vaginal e o interesse sexual perdido alcançaram os itens de maior gravidade pela *Menopausal Symptoms Scale* (MSS) entre as pós-menopausadas, demonstrando que as alterações hormonais naturais da menopausa têm uma resposta relevante no sistema genital (MAZOR et al., 2018a). Entretanto, no presente estudo, apesar de os sintomas sexuais serem mais expressivos nas mulheres na pós-menopausa, não houve diferença significativa antes da quimioterapia entre aquelas na pré e na pós-menopausa.

Em outro estudo realizado no seguimento do estudo supracitado (MAZOR et al., 2018a), as mulheres foram avaliadas após um ano da cirurgia para o câncer de mama, ressaltando que a forma de tratamento mais empregado foi a terapia hormonal. Os autores observaram que o interesse sexual perdido foi mantido como o de maior gravidade pelas mulheres na pós-menopausa e atingiu o terceiro lugar nas pré-menopausadas (MAZOR et al., 2018b) reforçando a instalação de sintomas geniturinárias após o tratamento adjuvante.

O presente estudo encontrou que as mulheres após a quimioterapia com uso de ciclofosfamida, apresentaram piora significativa dos sintomas nos três domínios avaliados pela Escala de Avaliação da Menopausa ($p < 0,05$) ao final do tratamento, e referindo especificamente

aos sintomas urogenitais que passaram de leves em T0 para severos em T1, refletindo piora na QV. Estes dados vão de acordo com o exposto por Cameron et al. (2018), que avaliaram os sintomas menopausais imediatamente após quimioterapia predominantemente a base de agentes alquilantes para diversos tipos de câncer, e observaram que houve aumento da secura vaginal após o tratamento ($p < 0,001$).

Por fim, dois estudos avaliaram a gravidade dos sintomas menopausais após a quimioterapia para câncer de mama e a resposta na QV, utilizando a Escala de Avaliação da Menopausa, e observaram que houve piora de diversos sintomas incluindo os urogenitais (GUPTA et al., 2006; DANIEL et al., 2014), indo de acordo ao encontrado neste estudo. Para Gupta et al. (2006), 56,4% das mulheres em tratamento acreditavam que os sintomas da menopausa haviam afetado negativamente também a QV de seus parceiros, sendo as correlações mais fortes com a gravidade dos sintomas sexuais ($r(s) = 0,56$) e a secura vaginal ($r(s) = 0,5$).

À medida que as taxas de cura continuam a melhorar, o que segue causando preocupação são os eventos adversos causados pelo tratamento do câncer, gerando a necessidade de avanços clínicos para desenvolver terapias com menor impacto gonadotóxico. O déficit prolongado de estrogênio pode levar à atrofia da vulva, vagina, trato urinário inferior e estruturas pélvicas de suporte, resultando em uma pluralidade de sintomas geniturinários que, por sua vez, podem levar a disfunções urinárias, desconforto/dor, comprometimento da função sexual e impacto negativo em vários domínios da QV. Os eventos adversos geniturinários decorrentes do uso da quimioterapia podem ser reduzidos e gerenciado na maioria dos casos, porém necessita de reconhecimento precoce e tratamento adequado (SOUSA et al., 2017; AVIS et al., 2018).

Como limitação do estudo, pontua-se a não utilização de eletromiografia de superfície para MAP devido a indisponibilidade do aparelho, e a utilização de um número mínimo de participantes para dar potencial de significância estatística ao estudo.

CONCLUSÃO

Este estudo objetivou traçar o perfil e analisar a ocorrência de sintomas geniturinários e o impacto na QV de mulheres com câncer de mama durante o tratamento quimioterápico adjuvante com uso de ciclofosfamida, com dados quantitativos coletados com perineômetro, Escala de Avaliação da Menopausa e ICIQ-SF.

As mulheres atendidas no serviço apresentaram média de idade de 46,3 anos, e eram em sua maioria da raça branca (78,3%), com companheiro (85%) e apresentavam como comorbidade prévia hipertensão arterial (35%). O estágio clínico de maior prevalência foi o IIA (40%), porém pontua-se o estágio I (30%) e IIB (26,7%).

Observou-se que houve alterações geniturinárias após o término do tratamento quimioterápico, sendo que todos continham ciclofosfamida. Após a quimioterapia foi observado redução significativa da força e resistência dos MAP verificado por meio do uso do perineômetro, além da intensificação dos sintomas menopausais avaliados pela Escala de Avaliação da Menopausa, e piora dos sintomas urinários e impacto da IU na QV revelado pelo ICIQ-SF.

A exposição ao tratamento quimioterápico contendo ciclofosfamida promoveu alterações geniturinárias, independente dos fatores avaliados como o tipo da quimioterapia, paridade e *status* menopausal prévio a quimioterapia.

Entende-se que a ação lesiva do quimioterápico nos ovários promove o estado menopausal, o qual apresenta influência direta sobre o tônus e trofismo do AP, como o observado na redução dos valores obtidos com o perineômetro em avaliação direta do AP. As alterações neste tecido promove alterações na continência urinária e função sexual.

Estes dados remetem a necessidade de avaliação das alterações geniturinárias tanto no momento do diagnóstico do câncer de mama quanto no período de tratamento, afim de prevenir ou tratar as possíveis alterações desencadeadas ou agravadas pela quimioterapia.

REFERÊNCIAS¹

ABRAMS, P. et al. **Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence**. 5.ed. Paris: Health Publication, 2012.

AKKUS, Y.; PINAR, G. Evaluation of the prevalence, type, severity, and risk factors of urinary incontinence and its impact on quality of life among women in Turkey. **The International Urogynecology**, v. 27, n. 6, p. 887-893, 2016.

ALFANO, C. M. et al. Psychometric properties of a tool for measuring hormone-related symptoms in breast cancer survivors. **Psychooncology**, v. 15, n. 11, p. 985–1000, 2006.

ALLEMANI, C. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **Lancet**, v. 391, n. 10125, p. 1023-1075, 2018.

ALMEIDA, T. G. et al. Vivência da mulher jovem com câncer de mama e Mastectomizada. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**, v. 19, n.3, p. 432-438, 2015.

AL-MUKHTAR, O. J. et al. Urinary incontinence in nulliparous women aged 25-64 years: a national survey. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 216, n. 149, 2017.
Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27720862>>. Acesso em: 17 jul. 2019.

AMARO, J. L et al. Pelvic floor muscle evaluation in incontinent patients. **The International Urogynecology**, v. 16, n. 5, p. 352-354, 2005.

AMELIO, I. et al. p63 the guardian of human reproduction. **Cell Cycle**, n. 11, v. 24, p. 4545–4551, 2014.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018**. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2017.

_____. **Cancer Facts & Figures 2019**. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019.

ANDREW, F. et al. A comparison of perineometer to brink score for assessment of pelvic floor muscle strength. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 192, n. 5, p. 1583-1591, 2005.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

- ÂNGELO, P. H. M. **Classificação dos valores perineométricos: uma proposta de escala**. 2017. 76f. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017.
- AVIS, N. E. et al. Sexual functioning among early post-treatment breast cancer survivors. **Supportive Care in Cancer**, v. 26, n. 8, p. 2605-2613, 2018.
- AZIM, H. A.; DAVIDSON, N. E.; RUDDY, K. J. Challenges in treating premenopausal women with endocrine-sensitive breast cancer. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, v. 35, p. 23–32, 2016.
- BALLARD-BARBASH, R. et al. Breast Cancer Surveillance Consortium: a national mammography screening and outcomes database. **American Journal Roentgenology**, v. 169, n. 4, p. 1001-1008, 1997.
- BAMBARA, H. A. et al. Breast cancer: descriptive profile of 80 women attending breast cancer care in the Department of General and Digestive Surgery of CHU-YO. **Pan African Medical Journal**, 2017. Disponível em : <<http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/28/314/full/>>. Acesso em: 8 dez. 2019.
- BARBOSA, P. B. et al. Comparison between measurements obtained with three different perineometers. **Clinics**, v. 64, n. 6, p. 527-533, 2009.
- BARTON, D. L.; GANZ, P. A. Symptoms: Menopause, infertility, and sexual health. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 862, p. 115–141, 2015.
- BASSON, R. et al. Summary of the Recommendations on Sexual Dysfunctions in Women. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 1, n. 1, p. 24 -34, 2004.
- BATUR, P. et al. Menopausal hormone therapy (HT) in patients with breast cancer. **Maturitas**, v. 53, n. 2, p. 123-132, 2006.
- BEN-AHARON, I. et al. Long-Term Follow-Up of Chemotherapy-Induced Ovarian Failure in Young Breast Cancer Patients: The Role of Vascular Toxicity. **The Oncologist**, v. 20, n. 9, p. 985-991, 2015.
- BIGLIA, N. et al. Vaginal Atrophy in Breast Cancer Survivors: Attitude and Approaches Among Oncologists. **Clinical Breast Cancer**, 2017. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/317134325_Vaginal_Atrophy_in_Breast_Cancer_Survivors_Attitude_and_Approaches_Among_Oncologists>. Acesso em: 15 set. 2019.

-
- BODNER-ADLER, B. et al. Role of serum steroid hormones in women with stress urinary incontinence: a case-control study. **BJU International**, v. 120, n. 3, p. 416-421, 2017.
- BØ, K.; FINCKENHAGEN, H. B. Is there any difference in measurement of pelvic floor muscle strength in supine and standing position? **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 82, n. 12, p. 1120–1124, 2003.
- BONNETAIN, F. Health related quality of life and endpoints in oncology. **Cancer Radiothérapie**, n. 14, v. 6-7, p. 515-518, 2010.
- BOTELHO, F.; SILVA, C.; CRUZ, F. Incontinência urinária feminina. **Acta Urológica**, v.24, n. 1, p. 79-82, 2007.
- BRASIL. Ministério da saúde. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama**. Portaria conjunta, n. 4, de 23 de janeiro de 2018. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/16/Portaria-Conjunta-n-19--PCDT-Carcinoma-de-Mama.pdf>>. Acesso em: 18 out. 2018.
- BRAY, F et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, n. 68, v.6, p. 394-424, 2018.
- CAMERON, K. E. et al. Acute Menopausal Symptoms in Young Cancer Survivors Immediately following Chemotherapy. **Oncology**. v. 94, n. 4, p. 200-206, 2018.
- CANCER RESEARCH UK, 2019. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional>>. Acesso em: 18 nov. 2019.
- CARROLL, J; MARANGOS, P. The DNA damage response in mammalian oocytes. **Frontiers in Genetics**, v. 4, n. 117, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3690358/>>. Acesso em: 15 out. 2019.
- CASTIGLIONE-GERTSCH, M. et al. Adjuvant chemotherapy followed by 409 goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. **The Journal of the National Cancer Institute**, v. 95, n. 24, p. 1833-1846, 2003.
- CHANG, H. K. T. et al. Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P-450 2B and 3A in human liver microsomes. **Cancer Research**, v. 53, n. 23, p. 5629-5637, 1993.

- CHIN, S. N. et al. Prevalence and severity of urogenital symptoms in postmenopausal women receiving endocrine therapy for breast cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 9, n. 2, p. 108-117, 2009.
- CHUN, E. K. et al. Effect of imatinib coadministration on in vitro oocyte acquisition and subsequent embryo development in cyclophosphamide-treated mice. **Reproductive Sciences**, n. 21, v. 7, p. 906–914, 2014.
- COBO-CUENCA A. I et al. Sexual dysfunction in Spanish women with breast cancer. **PLoS One**, v. 13, n. 8, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6118366/>>. Acesso em: 08 dez. 2019.
- COOK, E. D. et al. Missing documentation in breast cancer survivors: genitourinary syndrome of menopause. **Menopause**, n. 24, v. 12, p. 1360-1364, 2017
- CORNELL, L. F. et al. Trends in sexual function after breast cancer surgery. **Annals of Surgical Oncology**, v. 24, n. 9, p. 2526-2538, 2017.
- DANIEL, B. et al. Management of menopausal symptoms for breast cancer patients. **British Journal of Nursing**, v. 23, n. 8, p. 427-432, 2014.
- DE VOS, M.; DEVROEY, P.; FAUSER. B. C. Primary ovarian insufficiency. **Lancet**, v. 376, n. 9744, p. 911-921, 2010.
- DIAS, L. A. R. et al. Effect of pelvic floor muscle training on labour and newborn outcomes: a randomized controlled trial. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 15, n. 6, p. 487-493, 2011.
- DIZON, D. S. Quality of life after breast cancer: survivalship and sexuality. **The Breast Journal**, v. 15, n. 5, p. 500–504, 2009.
- DONOVAN, K. A. et al. Urinary symptoms in breast cancer: a systematic review. **Cancer**, v.118, n. 3, p. 582–593, 2012
- DUIJTS, S. F. et al. Cognitive behavioral therapy and physical exercise for climacteric symptoms in breast cancer patients experiencing treatment- induced menopause: design of a multicenter trial. **BMC Womens Health**, v. 6, p. 9-15, 2009.

-
- FALLOWFIELD, L. J. et al. Longterm assessment of quality of life in the Intergroup Exemestane Study: 5 years post-randomisation. **Br J Cancer**, v. 106, n. 6, p. 1062–1067, 2012.
- FARTHMAN, J. et al. The impact of chemotherapy for breast cancer on sexual function and health-related quality of life. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 6, p. 2603–2609, 2016.
- FERREIRA, A. R. et al. Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis. **Annals of Oncology**, p. 1–12, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31591636>>. Acesso em: 4 nov. 2019.
- FLECK, M. P. et al. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n.1, p. 21-28, 1999.
- GANG, M. et al. How Menopause Symptoms and Attitude Impact Korean Women's Quality of Life After Adjuvant Treatment for Breast Cancer. **Cancer Nursing**, v. 40, n. 6, p. 60-66, 2017.
- GBRIM, L. H.; QUADROS, L. G. A. Rastreamento do câncer de mama no Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 6, p. 319-323, 2006.
- GERIN, P. et al. Quality of life assessment in therapeutic trials: rationale for and presentation of a more appropriate instrument. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 6, n. 6, p. 263–276, 1992.
- GANDHI, J. et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 215, n. 6, p. 704-711, 2016.
- GIBSON-HELM, M.; TEEDE, H.; VINCENT, A. Symptoms, health behavior and understanding of menopause therapy in women with premature menopause. **Climacteric**, n. 17, v. 6, p. 666–673, 2014.
- GUPTA, P. et al. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. **Climacteric**, v. 9, n. 1, p. 49-58, 2006.

HAYLEN, B. T. et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Floor Dysfunction. **Neurourology and Urodynamic**, v. 21, n. 1, p. 5-26, 2010.

HEINEMANN, K. et al. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. **Health and quality of life outcomes**, v. 2, n. 45, 2004.

HEINEMANN, L. A.; POTTHOFF, P.; SCHNEIDER, H. P. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). **Health and Quality Life Outcomes**, v. 1, n. 28, 2003.

HOLROYD-LEDUC, J. M. et al. What type of urinary incontinence does this woman have? **Journal of the American Medical Association**, v. 299, n. 12, p. 1446–1456, 2008.

HOWARD-ANDERSON, J. et al. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: A systematic review. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 104, n. 5, p. 386–405, 2012.

HYUN, H. S. et al. Urodynamic characterization of postmenopausal women with stress urinary incontinence: retrospective study in incontinent pre- and post-menopausal women. **Journal of Korean Society Menopause**, n. 16, v. 3, p.148–152, 2010.

HWANG, J. Y.; KIM, B. I.; SONG, S. H. Parity: a risk factor for decreased pelvic floor muscle strength and endurance in middle-aged women. **International Urogynecology Journal**, v. 30, n. 6, p. 933-938, 2019.

KENGEL, A. H. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscle. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 56, n. 2, p. 238-249, 1948

KLIGMAN, L.; YOUNUS, J. Management of hot flashes in women with breast cancer. **Current Oncology**, v. 17, n. 1, p. 81-86, 2010.

KRYCHMAN, M. L. Sexual rehabilitation medicine in a female oncology setting. **Gynecologic Oncology**, v. 101, n. 3, p. 380-384, 2006.

JING, L. et al. Incidence and severity of sexual dysfunction among women with breast cancer: a meta-analysis based on female sexual function index. **Supportive Care in Cancer**, v. 27, n. 4, p. 1171-1180, 2019.

LANDI, S. N. et al. Endocrine therapy and urogenital outcomes among women with a breast cancer diagnosis. **Cancer Causes and Control**, v. 27, n. 11, p. 1325-1332, 2016.

-
- LAYCOCK, J. Clinical evaluation of the pelvic floor. In: SCHUSSLER, B. et al. (Ed). **Pelvic Floor Re-education**. 1ª ed. Londres, Springer. 1994, p. 42-48.
- LEE, S. J. et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. **Journal of clinical oncology**, v. 24, n. 18, p. 2917-2931, 2006.
- LESTER, J. L.; BERNHARD, L. A. Urogenital atrophy in breast cancer survivors. **Oncology Nursing Forum**, v. 36, n. 6, p: 693–698, 2009.
- LIEM, G. S. et al. Chemotherapy-Related Amenorrhea and Menopause in Young Chinese Breast Cancer Patients: Analysis on Incidence, Risk Factors and Serum Hormone Profiles. **PLoS ONE**, v. 10, n. 10, 2015. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140842>>. Acesso em: 10 dez 2019.
- LIMA, S. M. R. R.; BOTOGOSKI, S. R. **Menopausa: o que você precisa saber - abordagem prática e atual do período do climatério**. São Paulo (SP): Ed. Atheneu; 2009.
- LORENZI, D. R. S. et al. Fatores indicadores da sintomatologia climatérica. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, n. 1, p. 27-19, 2005.
- LUNELLI, R. P. et al. Hypertension as a risk factor for female sexual dysfunction: cross-sectional study. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. 5, p. 2477-2482, 2018.
- MACÊDO, L. C. et al. Correlation between electromyography and perineometry in evaluating pelvic floor muscle function in nullgravidas: A cross-sectional study. **Neurourology and Urodynamics**, v. 37, n. 5, p.1658-1666, 2018.
- MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Fundamentos de metodologia científica**. 6ª ed. São Paulo, SP: Atlas, 2005.
- MARINO, J. L. et al. How does adjuvant chemotherapy affect menopausal symptoms, sexual function, and quality of life after breast cancer? **Menopause Journal**, v. 23, n. 9, p. 1000-1008, 2016.
- MARQUES, A. A.; SILVA, M. P. P.; AMARAL, M. T. P. Tratado de fisioterapia em saúde da mulher. In: AMARAL, M. T. P.; FERREIRA, N. O.; SILVA, R. B. **Fisioterapia na pós-menopausa**. São Paulo: Roca, 2011, p. 457.

- MAZOR, M. et al (A). Influence of menopausal status on the symptom experience of women before breast cancer surgery. **Cancer nursing**, v. 41, n. 4, p. 265–278, 2018
- MAZOR, M. et al (B). Menopausal-related symptoms in women one year after breast cancer surgery. **Journal of pain and symptom management**, v. 55, n. 4, p. 1138–1151, 2018.
- MEIROW, D. et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. **Human Reproduction**, n. 22, v. 6, p.1626-1633, 2007.
- MEIROW, D. et al. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. **Clinical Obstetrics Gynecology**, v. 54, n. 4, p. 727-739, 2010.
- MENEZES, F. M. et al. Relationship between pelvic floor muscle strength and sexual dysfunction in postmenopausal women: a cross-sectional study. **International Urogynecology Journal**, v. 28, n. 6, p. 931-936, 2017.
- MILSOM, I. et al. Epidemiology of urinary incontinence (UI) and other lower urinary tract symptoms (LUTS), pelvic organ prolapse (POP) and anal (AI) incontinence. In: ABRAMS, P. et al. **Incontinence**. 6th ed. Paris: Health Publications Ltd, 2016, p.17-24.
- MORARJI, K. et al. Ovarian function after chemotherapy in young breast cancer survivors. **Current Oncology**, v. 24, n. 6, p. 494-502, 2017.
- MONTELEONE, P. et al. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 4, p. 199-2015, 2018.
- MORTIMER, J. E. et al. Prevalence of urinary symptoms in women with early-stage breast cancer and treatment with (neo)adjuvant chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 15, 2018. Disponível em <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e22098>. Acesso em: 12 out. 2019.
- NAPPI, R. E.; KOKOT-KIEREPA, M. Vaginal health: insights, views & attitudes (VIVA) - Results from an international survey. **Climacteric**, v. 15, n. 1, p. 36-44, 2012.
- NAPPI, R. E.; PALACIOS, S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. **Climacteric**, n. 17, v. 1, p. 3-9, 2014.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer**, v. 3, 2015. Disponível em:

<http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breastpdf>. Acesso em: 13 de set. 2019.

NG, H. S. et al. Comorbidities in Australian women with hormone-dependent breast cancer: a population-based analysis. **Medical Journal of Australia**, v. 208, n.1, p. 24-28, 2018.

NUOVO, S. et al. Characterization of endocrine features and genotype-phenotypes correlations in blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome type 1. **Journal of Endocrinological Investigation**, n. 39, v. 2, p. 227–233, 2016.

OLIVEIRA, S. L. **Tratado de metodologia científica: projetos de pesquisa, TGI, TCC, monografias, dissertações e teses**. 2 ed, São Paulo: Editora Pioneira, p. 115 2005.

OVERBEEK, A. et al. Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review. **Cancer Treatment Reviews**, v. 53, p. 10-24, 2017.

OZDEMIR, O. C. et al. The effect of parity on pelvic floor muscle strength and quality of life in women with urinary incontinence: a cross sectional study. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 27, n. 7, p: 2133–2177, 2015.

PARK, H.; YOON, H. G. Menopausal symptoms, sexual function, depression, and quality of life in Korean patients with breast cancer receiving chemotherapy. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 9, p. 2499–2507, 2013.

PARTRIDGE, A. H.; RUDDY, K. J. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. **Breast**, Sup. 2. p.175-81, 2007.

PIMENTEL, F. L. Qualidade de vida e oncologia. Coimbra: **Almedina**, 2006.

PISTILLI, B. et al. Individualized prediction of menses recovery after chemotherapy for early-stage breast cancer: a nomogram developed from UNICANCER PACS04 and PACS05 Trials. **Clinical Breast Cancer**, v. 19, n.1, p.63-70, 2019.

PODFIGURNA-STOPA, A. et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 39, n. 9, p. 983-990, 2016.

POLIT, D. F.; BECK, C. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação e utilização**. 7 ed. Porto Alegre, Artmed, 2011.

- PORTMAN, D. J.; GASS, M. L. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. **Menopause**, v.21, n. 10, p. 1063–1068, 2014.
- RAHMANI, N.; MOHSENI-BANDPEI, M. A. Application of perineometer in the assessment of pelvic floor muscle strength and endurance: a reliability study. **The Journal of Bodywork and Movement Therapies**. v. 15, n. 2, p. 209-214, 2011.
- RAPLEY, M. Quality of life research. A critical introduction. London: SAGR Publications Ltda, 2003. Disponível em: <<http://uk.sagepub.com/textbooks/Book210471>>. Acesso em: 30 jul. 2017.
- R DEVELOPMENT CORE TEAM. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing Vienna, **Austria: R Foundation for Statistical Computing**, 2019. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>.
- ROBINSON, D.; TOOZS-HOBSON, P.; CARDOZO, L. The effect of hormones on the lower urinary tract. **Menopause International**, v. 19, n. 4, p. 155-162, 2013.
- SABOIA, D. M. et al. Impacto dos tipos de incontinência urinária na qualidade de vida de mulheres. **Revista da escola de enfermagem da USP**, São Paulo, v.51, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0080-62342017000100473&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 3 nov. 2019.
- SANTEN, R. J. et al. Managing menopausal symptoms and associated clinical issues in breast cancer survivors, **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 102, n. 10, p. 3647–3661, 2017.
- SARTORI, D. V. et al. Impact of vulvovaginal atrophy on pelvic floor muscle strength in healthy continent women. **International Journal of Urology**, v. 26, n. 1, p. 57-61, 2019.
- SASSARINI, J. et al. Managing vulvovaginal atrophy after breast cancer. **Post Reproductive Health**. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30348046>>. Acesso em: 12 nov. 2019.
- SEARS, C. S.; ROBINSON, J. W.; WALKER, L. M. A comprehensive review of sexual health concerns after cancer treatment and the biopsychosocial treatment options available to female patients. **European Journal of Cancer Care**, v. 27, n. 2, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28795458>>. Acesso em: 02 out. 2019.
- SINGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 1, p. 7-30, 2018.

SINGH, K. L.; DAVIES, M.; CHATTERJEE, R. Fertility in female cancer survivors: Pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. **Human Reproduction Update**, v. 11, n. 1, p. 69-89, 2005.

SHIFREN, J. L. et al. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. **Obstetrics and Gynecology**, v. 112, n. 5, p. 970-978, 2008.

SILVA C et al. Adverse reproductive health outcomes in a cohort of young women with breast cancer exposed to systemic treatments. **Journal of Ovarian Research**, v. 12, n.1, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6824094/>>

Acesso em: 05 dez. 2019.

SONMEZER, M. E.; OKTAY, K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. **Oncologist**, v. 11, n. 5, p. 422-434, 2006.

SOUSA, M. et al. Exploring knowledge, attitudes and experience of genitourinary symptoms in women with early breast cancer on adjuvant endocrine therapy. **European Journal of Cancer Care**, v. 27, n.2, 2018. Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29337398>>. Acesso em: 7 dez. 2019.

SOUSA, M. S. et al. A clinical guide to the management of genitourinary symptoms in breast cancer survivors on endocrine therapy. **Therapeutic advances in medical oncology**, v. 9, n. 4, p. 269–285, 2017.

STATSOFT. **Statistica (data analysis software system)**. 2004, Tulsa-USA. Disponível em: <<http://www.statsoft.com>>

SPEER, J. J. et al. Study of sexual functioning determinants in breast cancer survivors. **The Breast Journal**, v. 11, n. 6. p. 440-447, 2005.

TAMANINI, J. T. N. et al. Validação para o português do "International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form" (ICIQ-SF). **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 3, p. 438-444, 2004.

TAN, R. et al. Prevalence of stress urinary incontinence in women with premature ovarian insufficiency. **Journal of Women's Health**, v. 27, n. 12, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30484729>>. Acesso em: 3 nov. 2019.

-
- TANNENBAUM, C. et al. Effectiveness of continence promotion for older women via community organisations: a cluster randomised trial. **BMJ Open**, v. 3, n. 12, 2013. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/content/3/12/e004135>>. Acesso em: 8 dez. 2019.
- TERRY, B. M. et al. Show more Cohort Profile: The Breast Cancer Prospective Family Study Cohort (ProF-SC). **International Journal of Epidemiology**, v. 45, n. 3, p. 683-692, 2016.
- THOMPSON, J. et al. Assessment of voluntary pelvic floor muscle contraction in continent and incontinent women using transperineal ultrasound, manual muscle testing and vaginal squeeze pressure measurements. **The International Urogynecology Journal**, v. 17, n. 6, p. 624-630, 2006.
- TINELLI, A. et al. Urinary incontinence in postmenopausal period: clinical and pharmacological treatments. **Minerva Ginecológica**, v. 57, n. 6, p. 593-609, 2005.
- TORINO, F. et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 89, n. 1, p. 27-42, 2014.
- VELIKOVA, G.; STARK, D.; SELBY, P. Quality of life instruments in oncology. **European Journal of Cancer**, n. 35, v.11, p. 1571-1580, 1999.
- WALLACE, W. H. B.; KELSEY, T. W. Human ovarian reserve from conception to the menopause. **PLoS ONE**, v.5, n. 1, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2811725/>>. Acesso em: 14 jun. 2019.
- WITTMANN, D. Emotional and sexual health in cancer: Partner and relationship issues. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v, 10, n. 1, p. 75–80, 2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Word Cancer Report, 2008**. Lyon: International Agency for Research for Cancer. Lyon, 267p. 2009.
- WHANG, H. et al. Risks associated with premature ovarian failure in Han Chinese women. **Reproductive Biomed Online**, n. 30, v. 4, p. 401–407, 2014.
- YOO, C. et al. Chemotherapy-induced amenorrhea, menopause-specific quality of life, and endocrine profiles in premenopausal women with breast cancer who received adjuvant anthracycline-based chemotherapy: a prospective cohort study. **Cancer Chemotherapy Pharmacology**, v. 72, n. 3, p. 565-572, 2013.

YUKSEL, A. et al. The magnitude of gonadotoxicity of chemotherapy drugs on ovarian follicles and granulosa cells varies depending upon the category of the drugs and the type of granulosa cells. **Human Reproduction**, v. 30, n. 12, p. 2926–2935, 2015.

ZAVOS, A.; VALACHIS, A. Risk of chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Acta Oncologica**, v. 55, n. 6, p.664-670, 2016.

ZHANG, Y. X. et al. Analysis of clinical interventional strategy for women with urinary incontinence complicated with diabetes mellitus. **International Urogynecology Journal**, v. 23, n. 11, p. 1527-1532, 2012.

ZHAO, X. J. et al. GnRH antagonist cetrorelix inhibits mitochondria-dependent apoptosis triggered by chemotherapy in granulosa cells of rats. **Gynecologic Oncology**, n. 118, v. 1, p. 69-75, 2010.

APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

A senhora está sendo convidada a participar da pesquisa “Desordens urogenitais em mulheres com câncer de mama durante o tratamento quimioterápico” que tem a intenção de analisar a qualidade de vida e ocorrência de alterações genitourinárias.

As alterações genitourinárias são: a menopausa (ondas de calor, vagina seca), incontinência urinária (perda de urina quando há esforço como rir, tossir, pegar peso) e algumas mulheres podem ter durante a relação sexual. Já se sabe que a quimioterapia pode diminuir os hormônios femininos no corpo da mulher e causar as alterações genitourinárias durante o tratamento do câncer de mama.

A sua participação será responder 3 questionários, sendo um com perguntas sobre a sua idade, estado civil, escolaridade, ocupação, uso de hormônios como anticoncepcional, gestação e fluxo menstrual e informações sobre o câncer de mama que também serão pesquisados no seu prontuário no hospital, e para isso pedimos a autorização para consultar o seu prontuário. Você também irá responder uma Escala de Avaliação da Menopausa, com perguntas sobre suores, ondas de calor, cansaço físico e mental, se tem sentido desânimo, depressão e problemas sexuais; e o outro questionário é chamado ICIQ-SF com perguntas sobre possível incontinência urinária (perda de urina). Depois dos questionários a senhora será avaliada os músculos do assoalho pélvico (espaço que a mulher tem entre a vagina e o ânus). Para isso será usado um instrumento chamado perineômetro e a eletromiografia, que é a colocação de uma sonda (da largura de um dedo mindinho) na vagina e a senhora será orientada a contrair (fazer força) os músculos do assoalho pélvico. Antes do exame a senhora será colocada na mesa de exame, com as pernas dobradas e os pés apoiados. A sonda utilizada é protegida com uma camisinha lubrificada, após o exame a sonda será retirada e depois a senhora receberá lenços umedecidos para higiene da região. Estes procedimentos demoram cerca de 2 minutos e não causam dor, mas como será colocada a sonda na vagina pode ser desconfortável. Os procedimentos serão realizados pela pesquisadora que é fisioterapeuta e tem experiência neste tipo de exame, será realizado em sala reservada apropriada para essa avaliação. O tempo estimado de participação para responder as perguntas e fazer o exame é em torno de 30 minutos. Caso aceite participar, assumimos o compromisso de manter segredo sobre sua identidade. A senhora receberá a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento, dúvidas acerca dos procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa. Não haverá nenhum gasto decorrente da pesquisa porque o preenchimento do questionário e a avaliação do períneo será num dia em que virá para o hospital, em dia e horário combinado com a senhora. Também não haverá benefícios financeiros na sua participação. Caso a senhora seja identificada com alguma alteração genitourinária será encaminhada para o serviço de fisioterapia. A senhora pode não ter benefícios diretos em participar, mas sua participação irá auxiliar na melhoria da qualidade de vida das mulheres que realizam tratamento para câncer de mama. Em relação aos riscos, a senhora pode lembrar momentos difíceis da sua doença que poderão acarretar alguns desconfortos, mas assumimos o compromisso de prestar assistência caso seja necessário. Caso ocorra algum dano a você decorrente da participação dessa pesquisa terá direito à indenização, por parte do pesquisador.

A senhora pode se recusar a participar desta pesquisa, mas havendo o seu consentimento em participar, será respeitada sua decisão de desistir da participação, no momento que desejar, mesmo que já tenha iniciado. Sua recusa ou desistência na participação da pesquisa não irá interferir nas suas atividades neste serviço. Os resultados do estudo, sendo estes favoráveis ou não, serão utilizados para elaboração de trabalhos e publicações no meio científico. Esta pesquisa foi analisada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP (EERP/USP). O CEP também tem a finalidade de proteger as pessoas que participam da pesquisa e preservar seus direitos. Assim,

se for necessário, entre em contato com o CEP da EERP/USP pelo telefone (16) 3315-9197 ou pelo seu endereço: Avenida Bandeirantes, 3900 – Campus Universitário, Ribeirão Preto – SP, CEP: 14040-902, no horário das 8 às 17 horas, de segunda a sexta-feira. A senhora também pode entrar em contato com os pesquisadores: Aniele Tomadon (45) 99998-1007 e Thais de Oliveira Gozzo. Endereço: Av. Bandeirantes, 3900, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – USP, sala 100, telefone para contato: (16) 3315-4319.

Eu, _____ tendo recebido as informações sobre a minha contribuição nesse estudo, e ciente dos meus direitos, aceito participar desta pesquisa. Recebi uma via deste documento, assinada pelos pesquisadores responsáveis, e tive a oportunidade de discuti-lo com os mesmos.

Cascavel, _____ de _____ de 2017.

_____ Assinatura do pesquisador

_____ Assinatura da participante

APÊNDICE 2 – Questionário sociodemográfico

QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

Nome- iniciais: _____ N° de ordem: _____

Data de nascimento (DD/MM/AAAA): ____/____/____ Registro no hospital: _____

Qual a procedência? ____ ____			
Cascavel	01	Não informado	99
Outras cidades do Estado do Paraná	02		
Outros estados	03		
Qual a raça/cor? ____ ____			
Branca	01	Amarela	04
Preta	02	Vermelha (indígena)	05
Parda/mulata	03	Não informado	99
Qual a escolaridade? ____ ____			
Não frequentou	01	De 9 a 12 anos	04
Até 4 anos	02	Acima de 13 anos	05
De 5 a 8 anos	03	Não informado	99
Situação conjugal? ____ ____			
Com companheiro	01	Não informado	99
Sem companheiro	02		
Exerce atividade remunerada? ____ ____			
1. Sim 2. Não 99. Não informado			
Qual atividade exerce? ____ ____			
Aposentada	01	Pensionista	02
Qual:	03	Não informado	99
Tabagismo: ____ ____		Se sim, por quanto tempo _____ (anos)	
1. Sim 2. Não 99. Não informado		_____ cigarros/dia	
Comorbidade? ____ ____ 1. Sim 2. Não 99. Não informado			
HAC	01	Depressão	05
DM	02	Outras: _____	06
Cardiopatia	03	Não informado	99
Pneumopatia	04		
Paridade? ____ ____			
N. de vezes que engravidou		Normal	01
N. de abortos		Fórceps	02
Parto		Cesárea	03

Data da última menstruação ____/____/____			
Ciclos menstruais regulares	01	Ciclos menstruais irregulares	02
Já fez ou faz uso de algum hormônio? ____/____			
1. Sim 2. Não 99. Não informado			
Qual?		Por quanto tempo? _____	
Qual o IMC? ____/____			
Peso		Altura	

Dados sobre o câncer de mama

Data do diagnóstico do câncer de mama (DD/MM/AAAA): ____/____/____

Idade no diagnóstico: _____ anos

Tipo histológico: ____/____							
Carcinoma ductal <i>in situ</i>		01	Doença de Paget		08		
Carcinoma lobular <i>in situ</i>		02	Tumor filoides		09		
Carcinoma ductal microinvasivo (CDMI)		03	Carcinoma clinicamente oculto		10		
Carcinoma ductal infiltrante/invasivo		04	Outros: _____		11		
Carcinoma lobular infiltrante		05	Não informado		99		
Carcinoma inflamatório		06					
Estadiamento TNM: ____/____/____							
T		N		M			
Estadiamento clínico: ____/____							
Estádio 0	01	Estádio IIB	04	Estadio IIIC	07		
Estádio I	02	Estádio IIIA	05	Outro: _____	08		
Estádio IIA	03	Estádio IIIB	06	Ignorado	99		
Receptor estrógeno: ____/____				Receptor progesterona: ____/____			
RE +	01	RE (-)	02	RP +	01	RP (-)	02
				HER2: ____/____			
				+	01	(-)	02
Cirurgia: ____/____ Quando foi realizada? (DD/MM/AAAA): ____/____/____							
Mastectomia simples		01	Tumorectomia		06		
Mastectomia Halsted		02	Quadrantectomia		07		
Mastectomia Maden		03	Outra: _____		08		
Mastectomia Pattey		04	Não operou		09		
Mastectomia Higiênica		05	Não informado		99		
Biópsia de linfonodo sentinela: ____/____				Linfadenectomia axilar: ____/____			
Sim	01	Não	02	Sim	01	Não	02

Número de linfonodos: retirados: _____ comprometidos: _____

Quimioterapia: ____ ____ Esquema: _____			
Ciclo 1	___/___/___	Ciclo 5	___/___/___
Ciclo 2	___/___/___	Ciclo 6	___/___/___
Ciclo 3	___/___/___	Ciclo 7	___/___/___
Ciclo 4	___/___/___	Ciclo 8	___/___/___

APÊNDICE 3 - Valores iniciais e finais do perineômetro**VALORES INICIAIS E FINAIS DO PERINEOMETRO**

Nome- iniciais: _____ N° de ordem: _____

Data de nascimento (DD/MM/AAAA): ____/____/____ Registro no hospital: _____

Inicial - perineômetro: ____ ____			
1º rápida		1º lenta	
2º rápida		2º lenta	
3º rápida		3º lenta	

Final- perineômetro: ____ ____			
1º rápida		1º lenta	
2º rápida		2º lenta	
3º rápida		3º lenta	

ANEXO 1 -Escala de Avaliação da Menopausa

Menopause Rating Scale (MRS)

Qual dos seguintes sintomas e em que medida você diria que sente atualmente?					
Symptoms:	<div> <div>nenhum</div> <div>pouco</div> <div>severo</div> <div>moderado</div> <div>severo</div> <div>muito</div> </div> <div> <div>Score = 0</div> <div>1</div> <div>2</div> <div>3</div> <div>4</div> </div>				
	1. Falta de ar, suores, calores.....	☐	☐	☐	☐
2. Mal estar do coração (batidas do coração diferentes, saltos nas batidas, batidas mais longas, pressão).....	☐	☐	☐	☐	☐
3. Problemas de sono (dificuldade em consiliar o sono, em dormir toda a noite e despertar-se cedo).....	☐	☐	☐	☐	☐
4. Estado de animo depressivo (sentir-se decaída, triste, a ponto das lágrimas, falta de vontade, trocas de humor).....	☐	☐	☐	☐	☐
5. Irritabilidade (sentir-se nervosa, tensa, agressiva)	☐	☐	☐	☐	☐
6. Ansiedade (impaciência, panico)	☐	☐	☐	☐	☐
7. Esgotamento físico e mental (caída geral em seu desempenho, falta de concentração, falta de memória).....	☐	☐	☐	☐	☐
8. Problemas sexuais (falta no desejo sexual, na atividade e satisfação)	☐	☐	☐	☐	☐
9. Problemas de bexiga (dificuldade de urinar, incontinência, desejo excessivo de urinar)	☐	☐	☐	☐	☐
10. Ressecamento vaginal (sensação de ressecamento, ardência e problemas durante a relação sexual).....	☐	☐	☐	☐	☐
11. Problemas musculares e nas articulações (dores reumáticas e nas articulações)	☐	☐	☐	☐	☐

ANEXO 2- ICIQ-SF

ICIQ - SF																								
<p>Nome do Paciente: _____ Data de Hoje: ____/____/____</p> <p>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 ÚLTIMAS QUATRO SEMANAS.</p> <p>1. Data de Nascimento: ____/____/____ (Dia / Mês / Ano)</p> <p>2. Sexo: Feminino ☐ Masculino ☐</p>																								
<p>3. Com que freqüência voce perde urina? (assinale uma resposta)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: right;">Nunca</td> <td style="text-align: right;">☐ 0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Uma vez por semana ou menos</td> <td style="text-align: right;">☐ 1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Duas ou três vezes por semana</td> <td style="text-align: right;">☐ 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Uma vez ao dia</td> <td style="text-align: right;">☐ 3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Diversas vezes ao dia</td> <td style="text-align: right;">☐ 4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">O tempo todo</td> <td style="text-align: right;">☐ 5</td> </tr> </table>		Nunca	☐ 0	Uma vez por semana ou menos	☐ 1	Duas ou três vezes por semana	☐ 2	Uma vez ao dia	☐ 3	Diversas vezes ao dia	☐ 4	O tempo todo	☐ 5											
Nunca	☐ 0																							
Uma vez por semana ou menos	☐ 1																							
Duas ou três vezes por semana	☐ 2																							
Uma vez ao dia	☐ 3																							
Diversas vezes ao dia	☐ 4																							
O tempo todo	☐ 5																							
<p>4. Gostaríamos de saber a quantidade de urina que você pensa que perde (assinale uma resposta)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: right;">Nenhuma</td> <td style="text-align: right;">☐ 0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Uma pequena quantidade</td> <td style="text-align: right;">☐ 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Uma moderada quantidade</td> <td style="text-align: right;">☐ 4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Uma grande quantidade</td> <td style="text-align: right;">☐ 6</td> </tr> </table>		Nenhuma	☐ 0	Uma pequena quantidade	☐ 2	Uma moderada quantidade	☐ 4	Uma grande quantidade	☐ 6															
Nenhuma	☐ 0																							
Uma pequena quantidade	☐ 2																							
Uma moderada quantidade	☐ 4																							
Uma grande quantidade	☐ 6																							
<p>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)</p> <table style="width: 100%; border: none; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Não interfere</td> <td colspan="6"></td> <td>Interfere muito</td> </tr> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Não interfere											Interfere muito
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
Não interfere											Interfere muito													
<p>ICIQ Escore: soma dos resultados 3 + 4 + 5 = _____</p>																								
<p>6. Quando você perde urina? (Por favor assinale todas as alternativas que se aplicam a você)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: right;">Nunca</td> <td style="text-align: right;">☐</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Perco antes de chegar ao banheiro</td> <td style="text-align: right;">☐</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Perco quando tusso ou espiro</td> <td style="text-align: right;">☐</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Perco quando estou dormindo</td> <td style="text-align: right;">☐</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Perco quando estou fazendo atividades físicas</td> <td style="text-align: right;">☐</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Perco quando terminei de urinar e estou me vestindo</td> <td style="text-align: right;">☐</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Perco sem razão óbvia</td> <td style="text-align: right;">☐</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Perco o tempo todo</td> <td style="text-align: right;">☐</td> </tr> </table>		Nunca	☐	Perco antes de chegar ao banheiro	☐	Perco quando tusso ou espiro	☐	Perco quando estou dormindo	☐	Perco quando estou fazendo atividades físicas	☐	Perco quando terminei de urinar e estou me vestindo	☐	Perco sem razão óbvia	☐	Perco o tempo todo	☐							
Nunca	☐																							
Perco antes de chegar ao banheiro	☐																							
Perco quando tusso ou espiro	☐																							
Perco quando estou dormindo	☐																							
Perco quando estou fazendo atividades físicas	☐																							
Perco quando terminei de urinar e estou me vestindo	☐																							
Perco sem razão óbvia	☐																							
Perco o tempo todo	☐																							
<p>"Obrigado por você ter respondido às questões"</p>																								

Figura - Versão em português do ICIQ-SF.

ANEXO 3 – Ofício CEP-EERP/USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

Centro Colaborador do CIQA/CMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem

Avenida Bernardino de 3500, Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil - CEP 14040-902
Fone: 00 16 3315 3365 - 00 16 3315 3361 - Fax: 00 16 3315 3314
www.eerp.usp.br - eerp@usp.br

Ofício CEP-EERP/USP nº 082/2017, de 24.04.2017

Prezada Senhora,

Comunicamos que o projeto de pesquisa abaixo especificado foi analisado e considerado **aprovado "ad referendum"** pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CEP-EERP/USP) em 23 de abril de 2017.

Protocolo CAAE: 64629317.5.0000.5393

Projeto: DESORDENS UROGENITAIS EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA DURANTE O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Pesquisadores: Aniele Tomadon
Thais de Oliveira Gozzo (orientadora)

Em atendimento à Resolução 466/12, deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Atenciosamente,

Prof.ª Dra. Angelita Maria Stabile
 Coordenadora do CEP-EERP/USP

Ilma. Sra.
Prof.ª Dra. Thais de Oliveira Gozzo
 Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública
 Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP