

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LINDSON MÜHLMANN

Avaliação do impacto da pandemia COVID-19 nos desfechos de recorrências locais e sistêmicas do câncer de mama.

Ribeirão Preto
2023

LINDSON MÜHLMANN

Avaliação do impacto da pandemia COVID-19 nos desfechos de recorrências locais e sistêmicas do câncer de mama.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como requisito para a obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis

Ribeirão Preto
2023

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.

Mühlmann, Lindson

Avaliação do impacto da pandemia COVID-19 nos desfechos de recorrências locais e sistêmicas do câncer de mama.

Ribeirão Preto, 2023.

69 p. : il. ; 30cm

Dissertação de mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Reis, Francisco José Candido dos.

1. Câncer de mama. 2. Detecção de recorrência. 3. Telemedicina.

MUHLMANN, L. **Avaliação do impacto da pandemia COVID-19 nos desfechos de recorrências locais e sistêmicas do câncer de mama.** 2023. 69 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2023.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família especialmente aos meus pais Oilson e Lindamir que sempre me apoiaram em meus bons atos.

A todos os mestres, professores e funcionários que tiveram papel fundamental em minha formação desde o início de minha vida escolar e acadêmica.

Agradeço ao meu orientador e professor, Doutor Francisco José Candido dos Reis, o qual me guiou por esta etapa na vida da pesquisa, suas dificuldades e acima de tudo sua importância quando feita com seriedade e comprometimento.

Agradeço ao CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior que financiou esta pesquisa, processo número 88881.506853/2020-01, e tantas outras pesquisas que são o alimento da produção acadêmica e possibilita a melhoria na vida de toda a sociedade .

Agradeço a todos os meus mestres e professores da FMB - UNESP - Universidade Estadual Paulista e, principalmente, da FMRP-USP - Universidade de São Paulo, que me possibilitaram e possibilitam explorar ainda mais o campo da ciência, sendo de vital importância na base da formação médica, pessoal e acadêmica.

Agradeço ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo o qual me proporcionou a oportunidade da pós graduação.

Dedico e agradeço especialmente aos pacientes que são a fonte de inspiração para nossa luta na esperança de uma vida melhor.

RESUMO

MUHLMANN, L. **Avaliação do impacto da pandemia COVID-19 nos desfechos de recorrências locais e sistêmicas do câncer de mama.** 2023. 69 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Introdução: Algumas das consequências da pandemia do COVID-19 foram o distanciamento social, a diminuição da procura de consultas médicas presenciais e as recomendações de uso da telemedicina o máximo possível por muitas sociedades médicas. Um dos possíveis prejuízos da teleconsulta seria a menor detecção de recorrências em pacientes tratadas de câncer de mama, principalmente relacionadas à impossibilidade de se realizar um exame físico completo. Por outro lado, a dificuldade de acesso ao serviço de saúde, poderia comprometer a detecção de recorrência e, conseqüentemente, o prognóstico. Desta forma, o presente estudo se propôs avaliar o padrão de recorrência e os desfechos em pacientes já tratadas de câncer de mama no período pré-pandemia e durante a pandemia. **Objetivo:** Avaliar o percentual de recorrências, locais e sistêmicas, do câncer de mama detectadas através do exame físico. Ainda, avaliar se houve alteração no padrão de recorrência do câncer de mama nas pacientes diagnosticadas durante a pandemia. **Métodos:** Trata-se de uma coorte histórica composta por mulheres que foram diagnosticadas com câncer de mama, entre janeiro de 2011 e março de 2022, e apresentaram recorrência pós-tratamento. Realizamos a coleta de dados clínicos dos prontuários das pacientes e foi analisado o cenário pré-pandêmico do diagnóstico de recorrência, data igual ou superior a 23 de março de 2020, avaliando o percentual de pacientes diagnosticadas exclusivamente por exame físico em consulta de rotina, bem como o padrão de recorrência durante o período de pandemia e comparação com o período anterior. Em um total de 2.891 pacientes que tiveram atendimento no serviço entre 2011 a 2021, com o diagnóstico inicial a partir de 2011, 187 pacientes foram diagnosticadas com recorrência de câncer de mama e preencheram os critérios de inclusão para análise, sendo que 64 delas apresentaram recorrência exclusivamente local. **Resultados:** Identificamos uma diferença significativa relacionada a mortalidade das pacientes com recorrência. A análise de Kaplan-Meier mostrou diferença significativa entre esses grupos (log rank $p = 0,013$), sendo a mediana do grupo pandêmico próxima de 9 meses e a mediana do outro grupo, 22 meses. O Hazard Ratio (HR) foi de 0,56. Na amostra do estudo, 116 pacientes (62%) tiveram recorrências sistêmicas e 71 (38%) tiveram recidivas locais. Entre as recidivas locais, houve 28% dos óbitos (35 pacientes), e nas recidivas a distância, 72% (91 pacientes). Dentre os diagnósticos, 11 casos (6%) do total de recidivas foram detectados exclusivamente pelo exame físico, 105 casos (56%) pelos sintomas e 50 (27%) pelos exames radiológicos. **Conclusão:** As pacientes que tiveram detecção de recorrência durante a pandemia, tiveram redução significativa na sobrevida em comparação à população pré-pandemia. Além disso, a detecção de recorrência local exclusivamente através do exame físico foi a forma menos frequente de detecção em comparação às demais formas de detecção de recorrências. Durante a pandemia, houve uma tendência de um número menor de detecção de recorrências locais, porém não estatisticamente significativa. A detecção de sintomas relacionados à recorrência por teleconsulta ocorreu em um caso e a detecção de progressão da doença pós-recorrência em outro, o que revela ser uma ferramenta facilitadora no processo de agendamento e continuidade dos exames, tanto para diagnósticos quanto para tratamentos. Os fatores envolvidos na pandemia impactaram negativamente na sobrevida das pacientes com recorrência do câncer de mama, podendo estar relacionados à dificuldade ou receio de acesso ao serviço, recusa por tratamento ou necessidade de adaptações do tratamento.

Palavras-chave: Câncer de mama. Recorrência. Telemedicina.

ABSTRACT

MUHLMANN, L. **Evaluation of the impact of the COVID-19 pandemic in the detection of local and systemic breast cancer recurrences.** 2023. 69 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Introduction: Some of the consequences of the COVID-19 pandemic have been social distancing, the decrease in demand for face-to-face medical consultations and the recommendations to use telemedicine as much as possible by many medical societies. One of the possible harms of teleconsultation would be the lower detection of recurrences in patients treated for breast cancer, mainly related to the impossibility of performing a complete physical examination. On the other hand, the difficulty in accessing the health service could compromise the detection of recurrence and, consequently, the prognosis. In this way, the present study aimed to evaluate the pattern of recurrence and outcomes in patients already treated for breast cancer in the pre-pandemic period and during the pandemic. **Objective:** To evaluate the percentage of recurrences, local and systemic, of breast cancer detected through physical examination. Also, to assess whether there was a change in the pattern of breast cancer recurrence in patients diagnosed during the pandemic. **Methods:** This is a historical cohort composed of women who were diagnosed with breast cancer, between January 2011 and March 2022, and had post-treatment recurrence. We collected clinical data from the patients' medical records and analyzed the pre-pandemic scenario of the diagnosis of recurrence, date equal to or greater than March 23, 2020, evaluating the percentage of patients diagnosed exclusively by physical examination in a routine consultation, as well as the recurrence pattern during the pandemic period and comparison with the previous period. In a total of 2,891 patients who were treated at the service between 2011 and 2022, with the initial diagnosis starting in 2011, 187 patients were diagnosed with breast cancer recurrence and met the inclusion criteria for analysis, with 64 of them having recurrence, exclusively local. **Results:** We identified a significant difference related to the mortality of patients with recurrence. Kaplan-Meier analysis showed a significant difference between these groups (log rank $p = 0.013$), with the median of the pandemic group close to 9 months and the median of the other group, 22 months. The Hazard Ratio (HR) was 0.56. In the study sample, 116 patients (62%) had systemic recurrences and 71 (38%) had local recurrences. Among local recurrences, there were 28% of deaths (35 patients), and in distant recurrences, 72% (91 patients). Among the diagnoses, 11 cases (6%) of the total number of recurrences were detected exclusively by physical examination, 105 cases (56%) by symptoms and 50 (27%) by radiological examinations. **Conclusion:** Patients who had a recurrence detection during the pandemic had a significant reduction in survival compared to the pre-pandemic population. In addition, detection of local recurrence exclusively through physical examination was the least frequent form of detection compared to other forms of detection of recurrences. During the pandemic, there was a trend towards a lower number of detections of local recurrences, but not statistically significant. The detection of symptoms related to recurrence by teleconsultation occurred in one case and the detection of disease progression after recurrence in another, which proves to be a facilitating tool in the process of scheduling and continuity of exams, both for diagnoses and for treatments. The factors involved in the pandemic had a

negative impact on the survival of patients with recurrence of breast cancer, which may be related to the difficulty or fear of accessing the service, refusal for treatment or the need for treatment adaptations.

Keywords: Breast cancer. Recurrence. Telemedicine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma de elegibilidade	25
Figura 2 – Curva de sobrevida de pacientes observando dois anos de seguimento.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Relação de metadados para compartilhamento	29
Tabela 2 – Características das pacientes do estudo.....	31
Tabela 3 – Outras características das pacientes	34
Tabela 4 - Taxa de Recorrências Exclusivamente Locais.....	35
Tabela 5 - Taxa de Recorrências Avançadas	35
Tabela 6 - Taxa de Recorrências Oligometastáticas	35
Tabela 7 - Taxa de Detecção de Recorrências Exclusivamente pelo Exame Físico	36
Tabela 8 - Taxa de Teleconsultas de Seguimento	37
Tabela 9 - Modelo de regressão de Cox para análise de mortalidade.....	38

LISTA DE SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
IARC	International Agency for Research on Cancer
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SUS	Sistema Único de Saúde
TCGA	The Cancer Genome Atlas
UK	United Kingdom
USA	United States of America

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	19
2.1	<i>Objetivo Geral</i>	20
2.2	<i>Objetivos Específicos</i>	20
3	MÉTODOS	21
3.1	<i>Desenho do Estudo</i>	22
3.2	<i>Fonte de Dados</i>	22
3.3	<i>Seleção dos Pacientes</i>	24
3.4	<i>Variáveis</i>	25
3.5	<i>Análise Estatística</i>	27
3.6	<i>Aspectos Éticos</i>	28
3.7	<i>Gestão e Compartilhamento de Dados</i>	28
4	RESULTADOS	30
4.1	<i>Dados sobre a população do estudo</i>	31
4.2	<i>Padrão de Recorrências de Câncer de Mama</i>	34
4.3	<i>Padrão da Forma de Detecção de Recorrências de Câncer de Mama</i>	36
4.4	<i>A Telemedicina no seguimento de Câncer de Mama</i>	37
4.5	<i>Sobrevida das Pacientes com Recorrência do Câncer de Mama</i>	37
5	DISCUSSÃO	41
6	CONCLUSÕES	48

REFERÊNCIAS	50
ANEXOS	55

1 INTRODUÇÃO

A disseminação da infecção pelo novo coronavírus Sars-CoV2, também denominado COVID-19, iniciada na China em dezembro de 2019 (ZHOU *et al.*, 2020), foi declarada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (BEDFORD *et al.*, 2020). Pacientes em tratamento oncológico que adquiriram infecção pelo COVID-19 foram descritos como tendo maior probabilidade de eventos severos, como a necessidade de intubação, internação em unidades de terapia intensiva ou mesmo óbito (LIANG *et al.*, 2020). O risco se torna ainda maior para casos em que o paciente tenha recebido tratamento oncológico duas semanas antes da infecção, sobretudo por conta do quadro de imunossupressão desenvolvido nessas situações (ZHANG *et al.*, 2020).

As políticas públicas visando o distanciamento social mostraram-se benéficas para reduzir a velocidade da disseminação do COVID-19 (KOO *et al.*, 2020), mas por outro lado, essas mesmas medidas foram relacionadas à redução dos atendimentos hospitalares para outras doenças que mereceriam atenção, como doenças coronarianas agudas (GARCIA *et al.*, 2020; METZLER *et al.*, 2020), o que pode resultar em aumento de mortalidade devido à não procura ou procura tardia por atendimento médico.

Recentemente, diversos trabalhos foram publicados alertando para a importância da manutenção do tratamento de doenças crônicas e urgentes durante a pandemia, mesmo em um cenário de escassez de recursos e necessidade de priorizações, principalmente para tratamentos que objetivem cura, como a quimioterapia (neo)adjuvante no câncer de mama (BAKER *et al.*, 2020; CORTIULA *et al.*, 2020; UEDA *et al.*, 2020). Assim, durante a pandemia COVID-19, foram descritos diferentes fatores que poderiam influenciar na segurança dos tratamentos oncológicos: aumento do risco de contágio por conta da exposição do paciente aos atendimentos presenciais de saúde, piores respostas em caso de infecção, diminuição de recursos para o tratamento de intercorrências secundárias à quimioterapia. (LAMBERTINI *et al.*, 2020). Em um estudo realizado nos Estados Unidos concluiu que as interrupções iniciais relacionadas a pandemia COVID-19 no tratamento do câncer de mama terão um impacto pequeno e cumulativo de longo prazo. Nesta projeção, em 2030, se a pandemia durasse por mais 12 meses, o impacto negativo sobre o câncer de mama relacionados a triagem, diagnóstico sintomático e quimioterapia seria o dobro (ALAGOZ, 2021).

O câncer de mama é o câncer mais prevalente, exceto o câncer de pele não melanoma, tendo sido estimado 2,1 milhões de novos casos no mundo, em 2018 (FERLAY *et al.*, 2019). No Brasil, estimam-se 66.280 novos casos de câncer de mama em 2021, com a ocorrência de 18.032 óbitos, em 2020 (INCA, 2019), o que corresponde a uma taxa de mortalidade de 27%.

A abordagem cirúrgica da mama e da axila é o tratamento padrão no câncer de mama inicial (quando encontra-se localizado somente na mama e linfonodos regionais), podendo, em alguns casos, ser complementada pela radioterapia, para redução do risco de recorrência local (HARBECK *et al.*, 2019). Concomitante aos avanços no controle local da doença, diversas modalidades terapêuticas sistêmicas foram desenvolvidas nos últimos anos, com a intenção de reduzir a recorrência e a mortalidade do câncer de mama, como a quimioterapia, hormonioterapia, terapia-alvo e bisfosfonatos (CARDOSO *et al.*, 2019; HARBECK *et al.*, 2019).

Para a população assintomática, após tratamento do câncer de mama, não há nenhuma evidência de que a realização de exames complementares sistêmicos de rotina (laboratoriais, biomarcadores ou de imagem) possa resultar em benefício na sobrevida (CARDOSO *et al.*, 2018, 2019).

Contudo, considerando o sistema de priorização de atendimentos durante a pandemia COVID-19, pacientes de baixo risco em fase de seguimento pós-tratamento do câncer de mama foram classificadas como baixa prioridade, enquanto pacientes de alto risco ou portadoras de mutações genéticas foram classificadas como prioridade média. Recomendou-se, também, que essas consultas fossem substituídas, sempre que possível, por telemedicina (telefone/vídeo) (CURIGLIANO *et al.*, 2020).

A detecção da recorrência do câncer de mama pode ocorrer de três formas: 1- a paciente apresentar algum sinal/sintoma que motive a busca por consulta médica entre as consultas periódicas, 2- sinais/sintomas referidos durante a consulta periódica que motive investigação clínica adicional; 3- ausência de sinais/sintomas, mas detecção da recorrência através do exame clínico durante a consulta (KENT;MCDUFF;SALAMA, 2020). Ela pode ser local ou à distância, e esta última ocorre principalmente nos ossos do esqueleto axial, pulmão, fígado, linfonodos, sistema nervoso central ou partes moles. Os diferentes subtipos moleculares se associam com diferentes padrões de sítios, sendo exemplo a predominância de recidivas ósseas para tumores luminais e de recorrências viscerais para tumores HER2+ (SONI *et al.*, 2015).

Ao mencionarmos a classificação das recorrências à distância, ainda há a possibilidade de haver oligometástase. O conceito faz referência a uma forma intermediária da doença, entre os estágios inicial e metastático, com uma capacidade restrita de disseminação. Hellman e Weichselbaum (1995, 2011) sugeriram e revisaram o termo oligometástase, que tem por propósito a identificação dos pacientes em uma fase intermediária e que teria maior controle da doença, ao contrário dos pacientes que já se apresentam na fase metastática. Desta maneira,

para a doença oligometastática, muitos autores consideram os pacientes com tumores que apresentam um número menor ou igual a cinco metástases, durante a detecção da recorrência. Kent *et al.* (2020) abordou esse termo em uma revisão que mostrou evidências de que a aplicação de terapias direcionadas à metástases atuam muito bem em pacientes oligometastáticos, a ponto de chegar até a um estágio curativo. Esse estudo reforça o impacto positivo, para o câncer de mama, em se detectar uma oligometástase antes de tornar-se uma doença difusa. É o que também ratifica Dorn *et al.* (2011) mostrando que pacientes, com até cinco locais de metástases não difusas, apresentam uma sobrevida prolongada em comparação com a doença mais difusa.

A recorrência local pode ocorrer na mama residual, pele, tecidos osteomusculares torácicos ou em linfonodos regionais, sendo que o tratamento, em parte desses casos, pode ainda objetivar a cura da doença, com sobrevida de até 80% em 5 anos (PUGLISI *et al.*, 2014). No entanto, menos de um terço das recorrências do câncer de mama se apresentam como exclusivamente locais (PUGLISI *et al.*, 2014; GEURTS *et al.*, 2017). Desta forma, durante as consultas de seguimento, preconiza-se a realização de mamografia anual (e outros exames da mama, se necessários) após seis meses do término do tratamento locorregional (PUGLISI *et al.*, 2014).

Revisão sistemática de Montgomery, Krupa e Cooke (2007) evidenciou uma mudança no padrão da detecção de recorrência local com o tempo, sendo que estudos até o ano 2000 mostravam que cerca de 46% das recorrências locais eram detectadas no exame clínico de rotina, enquanto que estudos após o ano 2000, mostravam que apenas 15% das recorrências foram diagnosticadas dessa forma. Uma das possíveis causas foi o avanço da mamografia, com aumento da sua utilização e da qualidade, sendo que passou a ser a forma de detecção de recorrências locais de 15% para 40% dos casos. Adicionalmente, essa revisão concluiu que não há evidência de que o exame clínico, atualmente, possa impactar na sobrevida (MONTGOMERY; KRUPA; COOKE, 2007).

Ainda, ratificando esse ponto de vista, a revisão sistemática de Surujballi *et al.* (2021) aponta indícios de que a redução na frequência das consultas presenciais de rotinas podem não ser prejudiciais a pacientes tratadas de câncer de mama em estágios iniciais, levando em consideração a qualidade de vida e a sobrevida. Os resultados de sete estudos incluídos revelaram que a redução na frequência de acompanhamento presencial não teve efeito

adverso, o que é um argumento a favor do uso da telemedicina de forma segura nas consultas de seguimento pós-tratamento (SURUJBALLI *et al.*, 2021).

A tecnologia de informação, quando aplicada à saúde, pode obter a denominação de telessaúde. As atividades englobadas pela tecnologia vão muito além do atendimento, e são uma fonte necessária na melhoria de ações na saúde e nos processos de pesquisa (NUNES *et al.*, 2016). Conforme a Portaria HCRP N° 96/2020, compreende-se por telemedicina a prática médica, por meio de profissional capacitado, à distância, e que abrange três modalidades: teleorientação, telemonitoramento e teleinterconsulta, o que permite uma assistência e acompanhamento de pacientes que utilizam os serviços da instituição (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2020). Além disso, a utilização de scripts, linhas de comando em linguagem de programação para execução de ações específicas, como na importação de dados, é outra vantagem da tecnologia por tornar um procedimento mais seguro e com menor tempo.

Outro aspecto, no contexto atual da tecnologia da informação, a ser considerado é a divulgação de dados dos pacientes, relativos ao estudo. Para proteger os dados, são utilizados os metadados. Eles são informações relativas aos dados objetivamente coletados na pesquisa e devem, além de caracterizar o objeto alvo, descrever o local onde podem ser encontrados, bem como sob qual regime de acesso tais dados estão armazenados (CANHAM, 2016).

Com isso, considerando o cenário de pandemia e o manejo de pacientes em tratamento e seguimento do câncer de mama, torna-se importante a melhor compreensão da forma de detecção de recorrência, assim como a avaliação do prognóstico das pacientes tratadas após recorrência, para um adequado delineamento de ações pós-pandemia e possíveis proposições de alternativas às práticas clínicas atuais.

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o padrão de detecção de recorrências do câncer de mama no período da pandemia COVID-19 e pré-pandemia, através de consultas presenciais ou telemedicina em pacientes tratadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar a distribuição entre as diferentes formas de recorrências do câncer de mama (local/ oligometastático/ metastático) nos períodos pré-pandemia e pandemia.
- Determinar a distribuição entre as diferentes formas de detecção da recorrência do câncer de mama nos períodos pré-pandemia e pandemia (queixa na consulta de rotina/ achado no exame físico na consulta de rotina/ entre as consultas de rotina).
- Analisar a taxa de sobrevida das pacientes com recorrência no período pré-pandemia e pandemia.
- Avaliar o potencial da telemedicina na detecção de recorrências do câncer de mama.

3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo observacional, coorte histórica, que avaliou os padrões relacionados à recorrência do câncer de mama, incluindo pacientes já tratadas. Para este conjunto de dados, a pandemia COVID-19 foi o fator de exposição. Ainda, foi analisado o auxílio das teleconsultas durante este período pandêmico. Para tanto, utilizamos a Taxa de Detecção Exclusivamente pelo Exame Físico (TDEF), que procura mensurar o potencial da telemedicina no acompanhamento pós-tratamento do câncer de mama ao quantificar qual a porcentagem de pacientes que poderiam ter recorrências não-detectadas pela não realização de exame físico.

Para isto, após a aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética, foi encaminhada uma lista inicial, pelo serviço de Registros Médicos do HC-FMRP-USP, que conta com dados pessoais (número do registro do paciente no hospital, nome, sexo, estado civil, data de nascimento, data de óbito, município de origem, CID, data do primeiro atendimento) de pacientes cujo Código Internacional de Doenças (CID 10) é o C50 (câncer de mama). Ainda, uma lista atualizada de pacientes atendidas no ano de 2021 foi solicitada e inserida na análise final do projeto.

Além disso, para a análise inicial dos dados, as pacientes deveriam ter, pelo menos, um atendimento no HC-FMRP entre o período de Janeiro de 2011 a Março de 2022, atendidas pelos ambulatórios de Mastologia (MAS) ou de Mastologia Oncológica (MAM e MQUI), possuir a data do caso novo do câncer de mama igual ou posterior a Janeiro de 2011 e conter os dados completos relativos ao caso novo, tratamento e atendimentos realizados no serviço.

A última análise contou com dois passos. No primeiro foram revisadas as pacientes com câncer de mama que não possuíam recorrência prévia e que evoluíram à óbito, analisando a declaração de óbito e as últimas consultas nos prontuários. No segundo, foram analisadas as pacientes com recorrência local e/ou à distância, verificando através dos exames, como os de imagem, e dos prontuários a característica da disseminação da doença, necessária para elencar as pacientes com oligometástase. Após estas etapas, o estudo contou com 187 pacientes elegíveis.

3.2 Fonte de Dados

Os dados foram coletados dos Arquivos Médicos e organizados utilizando-se formulários eletrônicos de captura de dados REDCap hospedado no servidor seguro da

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Em posse dessas informações, os dados pessoais foram incluídos de forma automática na base de dados RedCap, instante em que iniciou a revisão de prontuários eletrônicos dos pacientes encaminhados.

Ao longo da revisão inicial dos prontuários eletrônicos, quando os dados das pacientes se apresentavam indisponíveis ou incompletos, solicitamos à seção de Registros Médicos os formulários em papel, quando disponíveis.

O estudo contou com algumas etapas no processo de coleta de dados. A primeira contou com o estudo e avaliação dos campos necessários a serem coletados. Com base neste estudo, tanto o campo de estadiamento anatômico quanto o estadiamento prognóstico (TNM do câncer de mama 8 ed.) foram automatizados, conforme os anexos 1, 2, 3 e 4.

A segunda, corresponde à produção de um script contendo os dados basais das pacientes enviados pelos Registros Médicos na base de dados RedCap, primeiramente de mulheres que tiveram qualquer atendimento, seja de caso novo, tratamento ou seguimento, de Janeiro de 2011 a Março de 2022, contando com 2.891 registros. A terceira etapa foi avaliar a elegibilidade das pacientes, analisando se foram acometidas por recorrência ao longo do período do seguimento, se houve óbito e se possuíam registro das etapas do caso novo, tratamento e seguimento, sendo detectadas 187 pacientes com recorrência e aptas para inclusão no período estudado. A quarta, foi preencher totalmente os 119 campos de informações clínicas relacionadas às pacientes, aos tumores e aos tratamentos realizados, das pacientes que tiveram recorrência.

Além disso, houve uma etapa final na qual foram analisados pacientes com atestados de óbito e sem recorrência declarada em prontuário e pacientes com recorrência à distância para verificar a característica da disseminação.

As consultas por meio da telemedicina, através do telefone, foram selecionadas pela central de agendamentos, com uma lista de pacientes que não se enquadraram em consulta de urgência. Ao efetuar o contato, o médico questiona se a paciente notou alguma alteração no local primário do tumor, se está se sentindo bem e ou se notou algum novo sinal de forma sistêmica. No caso da queixa, a paciente relata qual característica, tais como dor e desconforto. O formulário de teleatendimento conta com os seguintes campos: nome do profissional do atendimento; contato por vídeo ou por telefone; agenda de consultas do paciente; ambulatório; resumo do caso; paciente foi localizado?; data da teleorientação;

evolução do atendimento; conduta no atendimento; diagnóstico da enfermidade; agendar retorno ?

Caso o paciente ou responsável tenha sido contactado, ainda há campos adicionais como: a verificação da identidade do paciente; objetivo do contato; se o paciente permite a inclusão da consulta no prontuário eletrônico; se foi a óbito; se compareceu ao último retorno agendado; se o paciente apresentou evolução clínica desfavorável; se necessita de renovação de receita; qual o motivo do próximo retorno; se tem alguma observação sobre o processo de teleatendimento.

3.3 Seleção de Pacientes

Um arquivo contendo os dados de pacientes com câncer de mama e atendidas no serviço do HC-FMRP-USP foi fornecido pelo setor de Registros Médicos. Para essa análise, selecionamos mulheres diagnosticadas com CID C.50 (câncer de mama) e que tiveram pelo menos uma consulta entre janeiro de 2011 e março de 2022.

Excluimos pacientes que se enquadram nas seguintes situações: não apresentaram recorrência; sexo masculino; já trataram de outra neoplasia; com metástase no momento do diagnóstico ou antes de finalizar o tratamento locorregional; que não aderiram ou abandonaram o tratamento; data de Caso Novo anterior a Janeiro de 2011. Além disso, também excluimos os tumores lobulares *in situ* e ductais *in situ*, tumores não epiteliais de mama (por exemplo, tumor *phylloides*, sarcoma), carcinomas metaplásicos e pacientes com dados em falta para as variáveis estadiamento, caso novo, tratamento e seguimento.

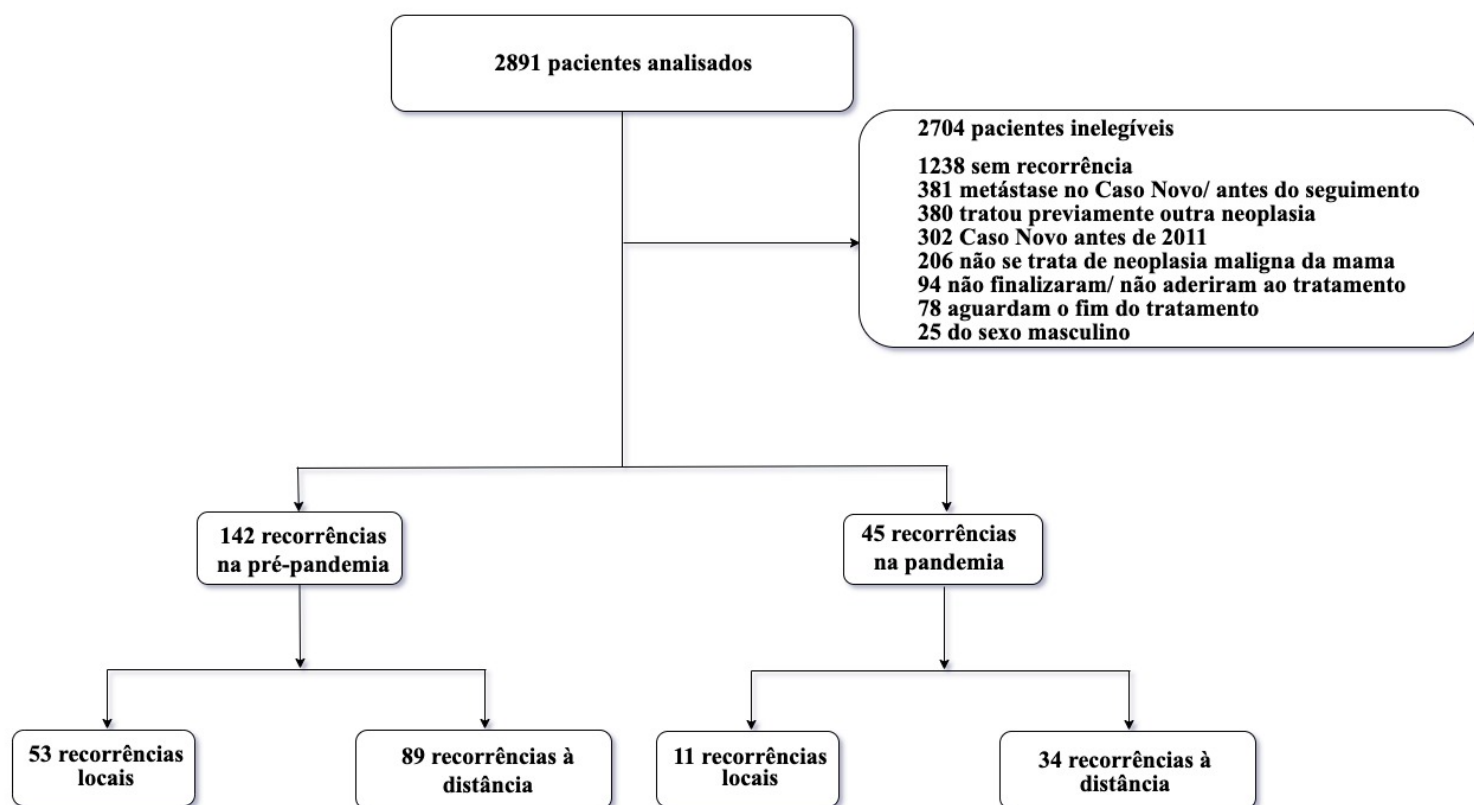


Figura 1 - Fluxograma de elegibilidade

3.4 Variáveis

3.4.1 - Variáveis Independentes

- **Pandemia COVID-19:** foi considerado o período que compreende, no estudo, após 23 março de 2020.

- **Telemedicina:** é um processo da Tecnologia de Informação (TI) que conta com diversos serviços, como monitoramento de pacientes para interação entre pacientes e médicos. A teleconsulta é o foco do estudo dentro do contexto da telemedicina, tendo sido exclusivamente realizada por contato telefônico.

3.4.2 - Variáveis Dependentes

- Taxa de Recorrências Exclusivamente Locais (TREL)

Essa variável representa o quociente entre o total de recorrências exclusivamente locais e as recorrências totais (locais + oligometástase + metástase) para cada período estudado: pré-pandemia e pandemia.

- Taxa de Detecção de Recorrências pelo Exame Físico (TDEF)

A TDEF representa o quociente entre o total de detecção de recorrências exclusivamente pelo exame físico sobre as detecções totais (queixas na consulta de rotina/ exame físico/ entre consultas de rotina).

- Taxa de Recorrências Oligometastáticas (TRO)

Essa variável é composta pelo quociente entre o total de recorrências oligometastáticas sobre recorrências à distância (oligometástases e metástases). Essa taxa expressa a proporção de detecções que estão em um estágio intermediário de disseminação à distância e será considerada como metástases em cinco ou menos sítios sem comprometimento orgânico grave, em relação ao número de casos totais de pacientes que apresentaram metástases.

- Taxa de Recorrências Avançadas (TRA)

A TRA conta com o total de recorrências avançadas (pacientes sem performance para tratamento oncológico) sobre as recorrências totais. Essa variável expressa a proporção de casos mais graves da doença, em que o câncer já provocou um grande comprometimento orgânico, em relação a todos os casos de recorrências. Assim, estão inclusas todas as pacientes que não receberam nenhum tratamento após a recorrência.

- Taxa de Teleconsultas de Seguimento (TTS)

Ela expressa o quociente entre o total de consultas de seguimento por telemedicina sobre as consultas de seguimento totais (telemedicina/ consultas presenciais).

3.4.3 - Variáveis Intervenientes

Refere-se aos dados obtidos através dos prontuários dos pacientes.

- **Dados de Identificação do paciente:** Código do paciente; Nome; Registro no HC-FMRP-USP; Data de nascimento; Data do caso novo; Cidade de residência; Período em que ocorreu o caso novo (antes ou durante a Pandemia Covid-19).

- **Dados sobre tumor:** Grau de diferenciação (Bloom & Richardson); Receptor de estrogênio (%); Receptor de progesterona (%); Amplificação/superexpressão HER2; Ki67 (%); Tamanho do tumor; Acometimento linfonodal.

- **Relativas ao diagnóstico e ao tratamento (datas e tipos):** Data da biópsia; Realizou cirurgia?; Realizou quimioterapia?; Realizou hormonioterapia?; Realizou radioterapia? Primeiro tratamento realizado.

Relativas ao seguimento: Data da última consulta; Tipo de recorrência; Forma de detecção da recorrência; Data do óbito.

Relativas à Telemedicina: Data da teleconsulta; Quantidade de teleconsultas de seguimento.

Ainda, o conjunto de dados intervenientes estão dispostos em modelagem de dados conforme o anexo 5.

3.5 Análise Estatística

A manipulação de dados e a análise estatística, na fase final do estudo, foram realizadas utilizando o *RStudio (Rstudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA. <http://www.rstudio.com/>)*.

As variáveis quantitativas foram resumidas considerando as medidas de posição central e de dispersão, já as variáveis qualitativas foram apresentadas considerando as frequências absolutas e relativas. Os teste qui-quadrado ou exato de Fisher foram aplicados

para verificar se existe associação entre duas variáveis qualitativas. O teste t de Student foi aplicado para comparar os resultados das variáveis quantitativas em relação aos grupos, dependendo da distribuição das variáveis. O método Kaplan-Meier e a regressão de Cox foram utilizados para a análise de sobrevida.

3.6 Aspectos Éticos

A versão final do estudo foi apreciada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, sob parecer 4.853.121. A aprovação pelo Comitê de Ética se encontra no anexo 6.

3.7 Gestão e Compartilhamento de Dados

Os dados foram coletados dos arquivos médicos do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e organizados por meio de formulários eletrônicos do REDCap, o qual fica hospedado em um servidor seguro da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Os metadados do estudo estarão disponíveis no repositório institucional da Universidade de São Paulo, local em que serão preservados e mantidos. Dessa maneira será possível a futura distribuição aos pesquisadores interessados (ALTER, 2018).

Contemplando os dados sensíveis das pacientes, os metadados serão utilizados, permanecendo protegidos e os identificadores preservados com a finalidade de manter confidenciais as identidades dos participantes de um estudo.

Essa pesquisa coletou os metadados, com suas descrições, elencados na Tabela 1.

Tabela 1 – Relação de metadados para compartilhamento

Metadado	Descrição
Pandemia Covid-19	O seguimento ocorreu durante a pandemia do COVID-19 ?
Dados demográficos	Idade, cidade de residência, comorbidades prévias, histórico familiar de câncer .
Dados clínicos	Motivo do encaminhamento ao serviço, data do primeiro tratamento no serviço de Mastologia do HCRP-USP, data da última consulta.
Recorrência	Recorrência, recorrência local ou à distância, forma de detecção da recorrência, data da recorrência, tratamento da recorrência.
Classificação anatômica do tumor	Neoplasia da mama
Tipo de tumor	Grau de diferenciação (Bloom & Richardson), receptor de estrogênio (%), receptor de progesterona (%), HER2, Ki67 (%), tamanho do tumor, estágio anatômico (AJCC 8th), estágio prognóstico (AJCC 8th), linfonodos positivos.
Tratamento	Dados referentes ao tratamento recebido pela paciente, como: foi realizada cirurgia?, foi submetida à quimioterapia?, realizou hormonioterapia? realizou radioterapia?
Telemedicina	Tipo de teleatendimento, quantidade de teleconsultas de seguimento, teleconsultas auxiliares na detecção de recorrências.

4.1 Dados sobre a população do estudo

Na Tabela 2 estão contidos os dados que fazem parte da caracterização da população do estudo. É possível identificar que a idade das pacientes se concentra em uma faixa etária superior aos 50 anos. O tempo até a recorrência, contando a data do diagnóstico até a data da detecção da recorrência, foi entre 1 a 2 anos para 13% e entre 2 e 3 anos para 29% das pacientes do grupo pandemia e, respectivamente, 34% e 29% para pacientes do grupo pré-pandemia.

Para ambos os grupos, o carcinoma ductal invasor foi o tipo histológico mais frequente, com 98% e 92%, respectivamente, para o grupo pandemia e pré-pandemia. O grau 2 de diferenciação foi o mais frequente para ambos os grupos. O estágio III, tanto anatômico quanto prognóstico, foram os estágios mais frequentes nas pacientes que tiveram recorrência.

A maioria das pacientes, nos dois grupos, apresentavam tumores receptor estrogênio positivos, assim como receptores de progesterona negativos. A maioria das pacientes receberam quimioterapia neoadjuvante, hormonioterapia e ou radioterapia.

Tabela 2 – Características das pacientes do estudo

Variáveis	Pandemia	Pré-pandemia	p-value
Casos	n=45	n=142	
Idade¹	58.8 (13.5)	58.1 (14.6)	0.784
Tempo até a recorrência² (anos)	2.9 (1.8)	1.8 (1.5)	< 0.001
Tipo histológico			
Carcinoma Ductal Invasor	44 (98%)	131 (92%)	0.389
Carcinoma Lobular Invasor	01 (2%)	08 (6%)	
Outros	0	03 (2%)	
Grau de diferenciação			0.798
G1	08 (18%)	27 (19%)	
G2	25 (56%)	84 (59%)	
G3	12 (26%)	31 (22%)	
Estadiamento anatômico			0.89

¹ Idade no momento do diagnóstico da recorrência

² Tempo entre a data do início do seguimento e a data do diagnóstico da recorrência

IA	04 (9%)	09 (6%)	
IB	0	01 (1%)	
IIA	07(16%)	20 (14%)	
IIB	07 (16%)	30 (21%)	
IIIA	11 (24%)	33 (23%)	
IIIB	15 (33%)	41 (29%)	
IIIC	01 (2%)	08 (6%)	
Estadiamento prognóstico			0.813
IA	04 (9%)	10 (7%)	
IB	05 (11%)	20 (14%)	
IIA	06 (13%)	27 (19%)	
IIB	05 (11%)	08 (6%)	
IIIA	10 (22%)	26 (18%)	
IIIB	12 (27%)	43 (30%)	
IIIC	03 (7%)	08 (6%)	
Receptor de estrogênio			0.431
Positivo	29 (64%)	80 (56%)	
Negativo	16 (35%)	62 (44%)	
Receptor de progesterona			0.682
Positivo	19 (42%)	67 (47%)	
Negativo	26 (58%)	75 (53%)	
Imunohistoquímica HER2			0.903
0	18 (40%)	51 (36%)	
1+	12 (27%)	46 (33%)	
2+	05 (11%)	16 (11%)	
3+	10 (22%)	29 (20%)	
HER2 (status)			0.788
Positivo ³	12 (27%)	33 (23%)	
Negativo ⁴	33 (73%)	109 (77%)	

³ Imunohistoquímica 3+ e 2+ com CISH +

⁴ Imunohistoquímica 0 ou 1+ e 2+ com CISH-

Ultrassom axilar			0.2
Realizado	37 (82%)	101 (71%)	
Não realizado	08 (18%)	41 (29%)	
PAAF Axilar			0.18
Positivo	21 (47%)	41 (29%)	
Negativo	04 (9%)	16 (11%)	
Suspeito	03 (6%)	13 (9%)	
Não realizado	17 (38%)	72 (51%)	
Quimioterapia			0.194
Neoadjuvante	29 (64%)	70 (49%)	
Adjuvante	08 (18%)	40 (28%)	
Não realizou	08 (18%)	32 (23%)	
Hormonioterapia			0.265
Sim	29 (64%)	76 (54%)	
Não	16 (36%)	66 (46%)	
Radioterapia			0.717
Sim	35 (78%)	116 (82%)	
Não	10 (22%)	26 (18%)	

Ao analisar a Tabela 3, para ambos os grupos, as recorrências à distância foram mais prevalentes. Da mesma forma, para ambos os grupos, os óbitos foram mais frequentes nas pacientes com recorrências à distância. O primeiro tratamento mais frequente para os dois grupos foi a quimioterapia. Ainda, 22 pacientes do grupo pandemia tiveram, ao menos, uma consulta de seguimento via telemedicina.

Tabela 3 – Outras características das pacientes

Variáveis	Pandemia	Pré-pandemia	p-value
Casos	n=45	n=142	
Recorrências			0.283
Loco-regionais	11 (25%)	53 (37%)	
Oligometástases	02 (4%)	05 (4%)	
Sistêmicas	32 (71%)	84 (59%)	
Óbitos			0.005
Recorrências locais	01 (2%)	34 (24%)	
Recorrências à distância	26 (58%)	65 (46%)	
Sem óbito	18 (40%)	43 (30%)	
Histórico familiar de câncer			0.011
Câncer de mama	08 (18%)	16 (11%)	
Outros tipos de câncer	06 (13%)	06 (5%)	
Sem histórico familiar de câncer	20 (44%)	50 (35%)	
Não especificado	11 (24%)	70 (49%)	
Primeiro tratamento realizado⁵			0.262
Cirurgia	15 (33%)	64 (45%)	
Quimioterapia	29 (64%)	72 (51%)	
Hormonioterapia	01 (2%)	06 (4%)	
Teleconsultas de seguimento			< 0.001
Sim	22 (49%)	0	
Não	23 (51%)	142 (100%)	

4.2 Padrão de Recorrências de Câncer de Mama

Dentre as pacientes que tiveram recorrência, foi analisada a taxa de recorrências exclusivamente locais (TREL). Avaliando os dados das pacientes com recorrência obtivemos a seguinte taxa, representada na Tabela 4.

⁵ Após o primeiro diagnóstico de câncer de mama

Tabela 4 - Taxa de Recorrências Exclusivamente Locais

TREL		
	Pré-pandemia	Pandemia
Recorrências locais	53	11
Total de Recorrências	142	45
TREL	37 %	24%

As recorrências locais foram menos frequentes quando comparadas às recorrências à distância. Ainda, é possível verificar que houve uma tendência à menor TREL no período da pandemia, mas sem significância estatística (teste exato de Fisher: $p=0,14$; poder estatístico: 35%) .

Tabela 5 - Taxa de Recorrências Avançadas

TRA		
	Pré-pandemia (n=89)	Pandemia (n=34)
Recorrências à distância tratadas	64	19
Recorrências à distância não tratadas	25	15
TRA	28%	44%

Considerando a TRA das pacientes que apresentaram recorrência à distância e que não puderam receber nenhum tratamento oncológico, pode-se verificar que houve maior ocorrência de recorrências avançadas durante a pandemia, porém sem significância estatística ($p=0,13$; poder = 40%).

Tabela 6 - Taxa de Recorrências Oligometastáticas

TRO		
	Pré-pandemia	Pandemia
Recorrências oligometastáticas	5	2
Total de recorrências a distância	89	34
TRO	6%	6%

Conforme a TRO, não houve diferença entre os dois grupos, com relação às recorrências oligometastáticas ($p=1$).

4.3 Padrão da Forma de Detecção da Recorrência do Câncer de Mama

A Taxa de Detecção de Recorrências Exclusivamente pelo Exame Físico (TDEF) avalia a proporção de recorrências detectadas exclusivamente pelo exame físico, em relação a todas as formas de detecção (queixa da paciente, diagnóstico entre as consultas de rotina, ou através do exame físico).

Tabela 7 - Taxa de Detecção de Recorrências Exclusivamente pelo Exame Físico

TDEF		
	Pré-pandemia (n=142)	Pandemia (n=45)
Detecção exclusivamente pela queixa da paciente	80	25
Detecção pela queixa do paciente seguido de exame físico	17	04
Detecção exclusivamente pelo exame físico	10	01
Detecção através do exame de imagem, sem queixas do paciente	35	15
TDEF	7%	2%

Entre as formas de detecção analisadas nas consultas de seguimento, a queixa da paciente foi a mais frequente, seguida da detecção através do exame de imagem em ambos os períodos: pré-pandemia e pandemia. A detecção exclusivamente pelo exame físico correspondeu a 7% dos casos de recorrência no período pré-pandemia e 2% no período pandemia, não havendo significância estatística (teste exato de Fisher: $p=0,46$; poder estatístico: 17%).

4.4 A Telemedicina no seguimento de Câncer de Mama

A Taxa de Teleconsultas de Seguimento (TTS) é o quociente entre as consultas agendadas por telemedicina sobre todas as demais consultas de seguimento (telemedicina e consultas presenciais).

Tabela 8 - Taxa de Teleconsultas de Seguimento

TTS ⁶	
Consultas por telemedicina	30
Total de consultas	388
TTS	8%

Houve 45 pacientes que estavam em seguimento durante o período de pandemia, quando foi iniciado o uso de teleconsultas. Dentre as 30 consultas realizadas por telemedicina no grupo estudado, uma foi responsável pelo agendamento, em caráter de urgência, de consulta presencial, que confirmou a recorrência.

4.5 Sobrevida das pacientes com Recorrência do Câncer de Mama

Durante a observação de um seguimento médio de 2 anos, ocorreram 126 eventos (27 óbitos no grupo pandemia e 99 no grupo pré-pandemia). Contendo a censura de acompanhamento de 2 anos, a análise de Kaplan-Meier mostrou uma diferença significativa entre esses grupos (log Rank $p = 0,013$), sendo que a mediana do grupo pandemia se localizou próximo a 9 meses e do outro grupo, 22 meses. O Hazard Ratio (HR) foi de 0.56, conforme a Figura 2.

⁶ Consultas somente no período da pandemia

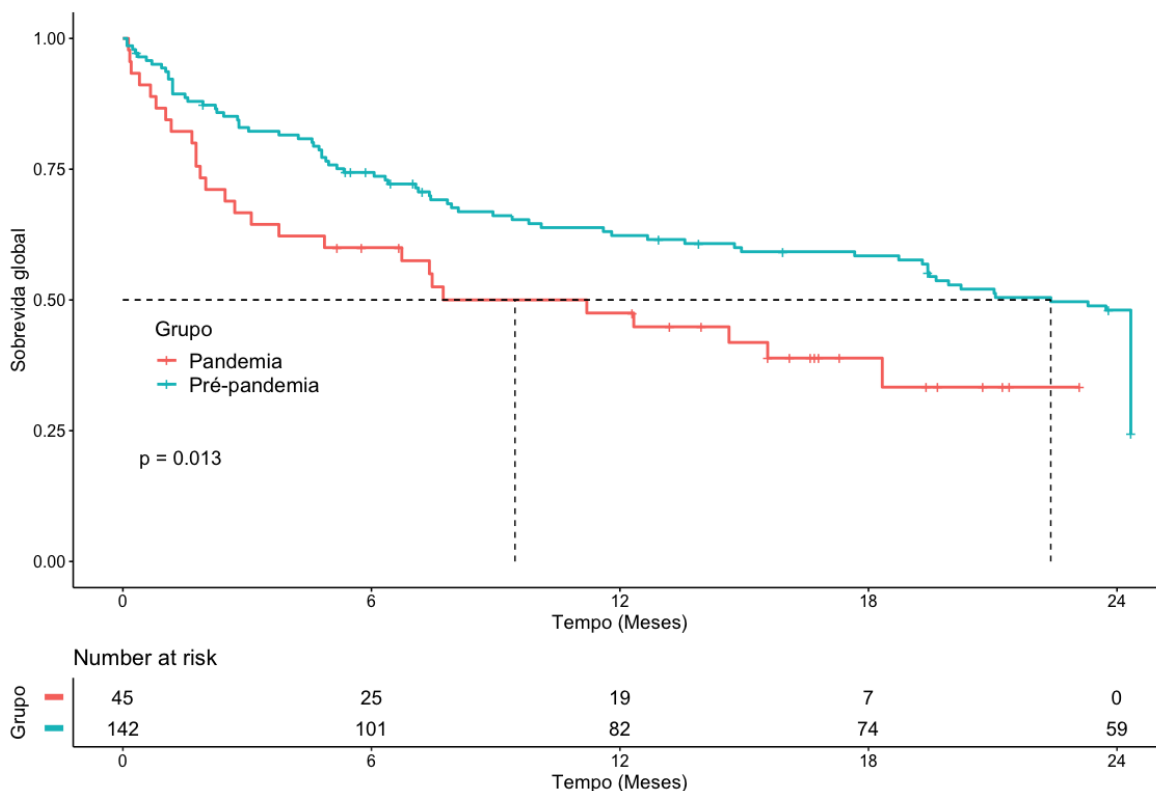


Figura 2 - Curva de sobrevida de pacientes observando dois anos de seguimento

Analizando os possíveis fatores que podem influenciar no impacto desse cenário, aplicamos a regressão de Cox (Tabela 9). Grupos pandemia e pré-pandemia ($p=0,023$), idade ($p=0,012$), se a paciente recebeu hormonioterapia ($p=0,007$) e recorrências sistêmicas ($p<0,001$) podem ser destacados nesse resultado.

Tabela 9 - Modelo de regressão Cox para análise de mortalidade

Variável	Dois anos de seguimento pós recorrência		
	HR	95% IC	p-value
Grupos			
Pré-pandemia	Ref		
Pandemia	1.79	(1.08 - 2.97)	0.02
Idade	1.02	(1.01-1.04)	0.01204
Início do seguimento até a recorrência ⁷ (anos)	0.97	(0.86-1.1)	0.66497
Tipo histológico			

⁷ Tempo entre a data do início do seguimento e a data do diagnóstico da recorrência

Carcinoma Ductal Invasor	Ref		
Carcinoma Lobular Invasor	1.98	(0.81-4.84)	0.13501
Outros	0.45	(0.05-3.95)	0.47374
Estadiamento anatômico			
IA	Ref		
IB	0.31	(0.03-2.94)	0.30988
IIA	1.64	(0.29-9.25)	0.57682
IIB	0.8	(0.18-3.61)	0.76771
IIIA	0.56	(0.14-2.23)	0.40721
IIIB	0.51	(0.16-1.66)	0.26693
IIIC	0.33	(0.08-1.36)	0.12516
Estadiamento prognóstico			
IA	Ref		
IB	0.19	(0.03-1)	0.05058
IIA	0.38	(0.1-1.5)	0.1695
IIB	0.27	(0.06-1.22)	0.08835
IIIA	0.63	(0.22-1.77)	0.38172
IIIB	0.84	(0.36-1.99)	0.69733
IIIC		NA	
Grau de diferenciação			
I	Ref		
II	1.18	(0.64-2.17)	0.5909
III	2.79	(1.27-6.13)	0.0106
Receptor de estrogênio			
Positivo	Ref		
Negativo	2.14	(0.54-8.58)	0.28124
Receptor de progesterona			

Positivo	Ref		
Negativo	1.68	(0.83-3.37)	0.1468
HER2 (status)			
Negativo	Ref		
Positivo	0.81	(0.47-1.39)	0.44748
Quimioterapia			
Neoadjuvante	Ref		
Adjuvante	1.36	(0.28-6.71)	0.70188
Não realizou	1.62	(0.81-3.25)	0.17671
Hormonioterapia			
Sim	Ref		
Não	0.19	(0.06-0.65)	0.0077
Radioterapia			
Sim	Ref		
Não	1.35	(0.75-2.46)	0.31992
Primeiro tratamento			
Cirurgia	Ref		
Quimioterapia	0.84	(0.11-6.63)	0.86848
Hormonioterapia	0.63	(0.12-3.35)	0.58997
Tipos de recorrências			
Loco-regionais	Ref		
Oligometástases	1.54	(0.41-5.8)	0.52264
Sistêmicas	3.35	(2.12-5.28)	<0.001

Nosso estudo contou com 45 pacientes que apresentaram recorrência durante a pandemia e 142 pacientes no período anterior. Identificamos um impacto na sobrevida das pacientes cuja detecção da recorrência ocorreu após 23 de março de 2020, mesmo não havendo interrupções dos cuidados no tratamento de pacientes com câncer de mama, no nosso serviço, em comparação ao período anterior à pandemia. Observando dois anos de seguimento após a data da recorrência para ambos os grupos e considerando tanto as pacientes com qualquer recorrência quanto as pacientes com recorrência metastática, houve uma diferença significativa, através do teste log-rank, $p=0,013$. Ainda, a mediana da curva do tempo de sobrevida global das pacientes foi de 9 meses para o grupo pandemia e 22 meses para o grupo anterior, com um Hazard Ratio (HR) de 0.56.

As recorrências exclusivamente locais, no estudo, corresponderam a apenas 34% dos casos totais de recorrências, o que significa que as recorrências à distância (que refletem maior risco de morte) são mais frequentes e também acena para um alerta do risco de uma detecção tardia. As pacientes com recorrência avançada, com comprometimento grave e que não puderam aderir a nenhum tratamento por conta da gravidade da doença foram avaliadas através da Taxa de Recorrências Avançadas (TRA). Embora essa taxa não tenha apresentado diferença estatística significativa ($p=0,13$) e com um poder de 40%, durante a pandemia houve uma tendência de TRA maior (44%) em comparação ao período anterior (28%). Este valor ratifica tanto a expressão resultante da TREL ($p=0,14$; poder estatístico = 35%), que evidencia um predomínio de recorrências à distância na população estudada, quanto o comportamento da curva de sobrevida ($p=0,013$, teste Log-Rank). Este achado pode ter como umas das causas a diminuição da realização de exames, como a mamografia (FARIA, 2021), mas contraria, parcialmente, o raciocínio de que o impacto seria pequeno e cumulativo (ALAGOZ, 2021).

A taxa de detecção exclusivamente pelo exame físico - TDEF (teste exato de Fisher: $p=0,46$; poder estatístico: 17%) no presente estudo, avaliou a proporção de recorrências detectadas exclusivamente pelo exame físico, em relação a todas as formas de detecção (queixa da paciente, diagnóstico entre as consultas de rotina, ou através do exame físico). Ao comparar o período da pré-pandemia com a pandemia, observou-se que houve uma queda nessa taxa o que vem ao encontro do período com a diminuição de atendimentos presenciais. Isso pode estar vinculado tanto a políticas de distanciamento social quanto à recusa do tratamento ou procura de serviço médico por receio à exposição do vírus. Com isso, a detecção de recorrências locais exclusivamente pelo exame físico teve a forma menos frequente entre o total de detecções (6%), quando comparada à detecção por conta de

sintomas relatados pela paciente (56%) ou alterações nos exames de imagem (27%). Ao analisar a consulta presencial, no contexto da detecção do câncer de mama, houve apenas 10 pacientes durante a pré-pandemia (TDEF = 7%) e uma paciente durante o período da pandemia (TDEF = 2%) cuja consulta presencial, exclusivamente, foi útil nesse momento.

Somente cerca de 16% das pacientes, de um total de 187, utilizaram teleatendimentos. Porém, englobando as 30 teleconsultas realizadas nas pacientes em seguimento durante a pandemia, duas delas serviram para auxiliar na detecção de algum sinal da doença: foi referido pelas pacientes algum sintoma que motivou agendamento de consulta presencial em caráter de urgência, ocasião que foi confirmada a situação tanto da recorrência, no primeiro caso, quanto na progressão da doença no tratamento da recorrência, no segundo. A partir disso, foi possível identificar que a telemedicina foi aplicada no acompanhamento pós-tratamento do câncer de mama, aumentando a importância de se quantificar a porcentagem de pacientes que apresentam recorrências detectadas exclusivamente pelo exame físico.

Dentre as limitações do presente estudo, vale ressaltar a busca e análise em prontuários com liberdade de escrita do usuário, a digitalização parcial de prontuários em papel, a busca de exames em outros locais do sistema para complementar a situação clínica de um paciente. Ainda, o tamanho da amostra incide diretamente sobre o poder estatístico. Analisando as taxas TREL e TRA, caso a amostra fosse triplicada, o poder passaria de 35% para 81% e de 40% para 83%, respectivamente. Já para a TDEF, com um poder estatístico de 17%, seria necessário multiplicar a amostra por cinco, para atingir um poder de 87%. Desta forma, novas pesquisas podem ser direcionadas para um número maior de pacientes com recorrências.

Por conta da pandemia COVID-19, existem relatos, em diferentes localidades, de um aumento no tempo para realizar o diagnóstico inicial de câncer de mama (BRETAS; RENNA; BINES, 2021), o que pode ser preocupante também para a detecção de recorrências. Essa preocupação é consonante com os alertas do meio científico sobre a redução dos atendimentos hospitalares e sobre a alteração de prioridades nas consultas presenciais, principalmente relacionado às doenças crônicas como o câncer de mama (GARCIA *et al.*, 2020; METZLER *et al.*, 2020, BAKER *et al.*, 2020; CORTIULA *et al.*, 2020; UEDA *et al.*, 2020).

O impacto relacionado à sobrevida das pacientes com recorrência durante a pandemia pode ter sido um reflexo de diferentes fatores gerados pelo cenário de exceção, como possível detecção de recorrências em estágio mais avançado, dificuldade de acesso ao serviço de

saúde, dificuldades ou receio na busca pelo serviço de saúde por conta das políticas de distanciamento social, necessidade de adaptações de tratamento, dificuldade de manejo de intercorrências clínicas, ou mesmo recusa do tratamento oncológico (GARCIA *et al.*, 2020; LAMBERTINI *et al.*, 2020; METZLER *et al.*, 2020).

Entre todos os casos de câncer de mama no Brasil, aproximadamente 40% deles são diagnosticados em estágios avançados (III): situação que se mantém inalterada mesmo com a implementação de medidas de saúde pública, como o rastreamento mamográfico (GULNAR;RENNA, 2018). Como esperado, as pacientes com recorrência no presente estudo apresentavam inicialmente tumores em estágios mais avançados, sendo que 58% apresentaram estágio anatômico III (IIIA, IIIB, IIIC) e 54% estágio prognóstico III (IIIA, IIIB, IIIC). Para tentar modificar esse cenário brasileiro do diagnóstico das pacientes de câncer de mama em estágios avançados, muitas medidas devem ser tomadas, entre elas a melhoria do exame clínico, da biópsia da mama, da patologia, da vigilância do câncer de mama e da utilização, como já mencionado, da telessaúde (BRETAS; RENNA; BINES, 2021).

Outros estudos apontam que o câncer de mama à distância está vinculado, principalmente, ao estágio durante o diagnóstico e às características do tumor. Além disso, também relatam que a incidência do câncer de mama metastático diminuiu nos últimos anos, principalmente pela detecção precoce através da mamografia e à melhora da terapia sistêmica adjuvante quando detectado nos estágios de I a III (KAPLAN, *et al.*, 2020): fato que não foi comprovado neste estudo, pois os casos de recorrência à distância superaram as recorrências locais.

Com isso tudo, a sobrevida das pacientes com recorrência reflete uma mudança sobre o comportamento da mortalidade das pacientes do estudo, ficando um alerta sobre o aumento relativo da mortalidade de pacientes com recorrência em 2020 e 2021 comparado aos anos anteriores, sobretudo, nas pacientes que apresentaram recorrência metastática. Um ponto que pode ter gerado este impacto na mortalidade foi a escassez de recursos durante a pandemia, como na disponibilidade de leitos em Centro de Tratamento Intensivo, vagas em centros cirúrgicos e disponibilidade de realização de exames. Entre esses serviços está a mamografia: somente em 2020, houve a diminuição de 42% no número de exames realizados, comparados a 2019 (FARIA, 2021). Esse contexto justifica as quedas nas taxas de detecção de recorrências exclusivamente locais (TREL) e na taxa de detecção exclusivamente pelo exame físico (TDEF). Com isso, podemos ratificar o que foi mencionado por Montgomery, Krupa e

Cooke (2007) que revela melhorias na qualidade dos exames complementares, acompanhando o avanço das tecnologias de informação, após os anos 2000.

Outro fator que pode ser destacado, em um espectro mais amplo, foi o primeiro tratamento realizado após o diagnóstico do câncer de mama. A cirurgia é o tratamento padrão do câncer inicial (localizado na mama e linfonodos regionais) (HARBECK *et al.*, 2019). Porém, encontramos que o tratamento neoadjuvante foi o mais frequente na população estudada. Como o tratamento neoadjuvante objetiva diminuir o tamanho ou a extensão do tumor antes do procedimento principal, como a cirurgia, encontra-se condizente com a maior prevalência de estágios mais avançados da doença (estágio III). Esse cenário pode ser mitigado com a continuidade de campanhas educativas sobre o câncer de mama e da maior adoção de ferramentas da Tecnologia da Informação, como a telemedicina.

Devido a uma gama de fatores (vasto território, localidades isoladas, dificuldade de acesso), a telemedicina conta com um forte potencial de aplicação no Brasil, o que pode englobar o diagnóstico precoce do câncer de mama (CRUZ *et al.*, 2012). Quanto mais cedo se iniciar o tratamento, maior é a chance de uma melhor qualidade de vida e possibilidades de cura para a paciente (GONÇALVES *et al.*, 2018), evitando a necessidade de adotar um tratamento mais agressivo. Com base nisso, a telemedicina seria uma das alternativas, para manter consultas de seguimento, mais bem recomendadas pela sociedade científica (MENESES; PIMENTEL; CRUZ; REIS, 2022). Porém, uma constatação deste estudo, é de que a telemedicina, mesmo em meio à pandemia e comparada às consultas presenciais, foi pouco utilizada.

Um estudo brasileiro também relatou o uso da telemedicina nas consultas de câncer de mama. Entre os meses de junho a outubro de 2020, 87 pacientes realizaram teleconsulta no Centro de Referência de Câncer de Mama AC Camargo. Embora, no referido estudo, as teleconsultas tenham sido realizadas via computador e não telefone, somente 36 pacientes tinham sido agendadas para uma teleconsulta de seguimento do câncer de mama. Coincidentemente, como no presente estudo, houve duas pacientes que relataram queixas e foi solicitada a marcação urgente para consulta presencial: o que suscitou a recomendação de utilizar uma teleconsulta de pré-triagem entre as consultas de seguimento (SONAGLI *et al.*, 2020).

Nesse sentido, a consulta de seguimento deve se atentar a três elementos, entre eles as atividades comportamentais, motivação da continuidade de terapias e verificar se há sinais ou sintomas relacionados a recorrência local ou contra-lateral na mama (CARDOSO *et al.*, 2019). Contemplando as formas de detecção de recorrências, a paciente poderia apresentar

algum sinal e sintoma; referir sinais ou sintomas de forma indireta que motive investigação clínica adicional; ou não referir sinal ou sintoma. Esta última situação é um elemento frágil quando do uso da telemedicina, sobretudo quando a paciente se mostra assintomática. A dificuldade em detectar essas recorrências, poderia ser mitigada com a própria tecnologia: na utilização de vídeo; da incorporação de outros profissionais da saúde com a teleconsulta; de canais de comunicação mais acessíveis sobre o câncer de mama.

Embora a telessaúde seja uma proposta relevante, é preciso ainda observar os fatores socioeconômicos para a sua implantação, em especial da telemedicina. No estudo, o telefone foi o meio mais utilizado para a prática da telemedicina. Porém, alguns serviços já contam com outros recursos tecnológicos, como a teleoncologia (integração maior entre profissionais da oncologia para chegar, entre outros, a um melhor tratamento) e a maior interação do paciente através do acesso à internet. O acesso à telemedicina ainda é um desafio em diferentes regiões do mundo, sendo tema debatido pela American Society of Clinical Oncology (ASCO) e por outros estudos (KATZ *et al.*, 2022).

Inúmeros outros estudos se debruçaram sobre o aspecto qualitativo do uso da telemedicina. Como uma experiência em pacientes com câncer de mama, houve exemplos de estudos positivos. Em um deles, as pacientes gostaram da experiência por ser flexível, segura e conveniente, podem oferecer opções como a de ver um exame de imagem na tela compartilhada ou compartilhar o link da sala da teleconsulta com a família (no caso das teleconsultas via computador) (CADILI, 2022; MCGROWDER *et al.*, 2021). Porém a grande preferência das pacientes referenciadas, para uma consulta inicial, seria o modelo presencial.

Com tudo isso, a telemedicina poderia auxiliar também no aumento do monitoramento de pacientes em seguimento, principalmente nos primeiros cinco anos do seguimento, e em outros cenários, tais como o acompanhamento de pacientes com lesões pré-neoplásicas ou de risco, ou no seguimento de pacientes com predisposição genética e/ou com casos de histórico familiar de câncer.

Estudos recentes têm explorado as mudanças nos padrões de incidência e mortalidade do câncer de mama. As mudanças de hábitos (tais como a prática de exercícios físicos e alimentação saudável) e acesso à informação podem ser aspectos relevantes no processo de detecção do câncer de mama (KOLAK *et al.*, 2017). Essa mudança pode ser um reflexo verificado no estudo, quando a maioria das detecções partiram das queixas das pacientes.

Quando discutimos sobre as recorrências à distância, outro tema recai sobre a luz dos estudos: as oligometástases. Sua importância refere-se à possibilidade de promover um tratamento que objetive a cura da doença (ou o aumento da sobrevida) e não apenas oferecer

um tratamento paliativo: como é o que menciona a literatura, com a possibilidade de aumento de até 80% na sobrevida das pacientes no período de 5 anos (PUGLISI *et al.*, 2014). No presente estudo, a Taxa de Recorrências Oligometastáticas foi de 6%, sendo que não houve diferença significativa entre os grupos pandemia e pré-pandemia ($p=1$).

A aplicabilidade do presente estudo concentra-se na realidade brasileira sobre o Sistema Único de Saúde - SUS. Caso este estudo fosse aplicado em outro país, com sistemas diferentes de saúde, talvez os resultados não fossem os mesmos.

Ainda, uma vez que muitos trabalhos vêm demonstrando impactos imediatos após o tempo crítico da pandemia, as resultantes a médio e longo prazo dos efeitos da pandemia COVID-19 poderão ser mais bem observados nos próximos anos.

6 CONCLUSÕES

- A detecção da recorrência local exclusivamente através do exame físico foi a forma menos frequente de detecção (6%), quando comparada à detecção por sintomas/queixas (56%) ou alteração nos exames de imagem (27%), correspondendo a 7% antes da pandemia, e 2% na pandemia, sem diferença estatística.
- Durante a pandemia houve uma tendência de um menor número de detecções de recorrências locais, sendo que no período anterior à pandemia houve uma Taxa de Recorrências Exclusivamente Locais (TREL) de 37% e na pandemia de 24%, porém não estatisticamente significativa.
- Embora não tenha significância estatística, a Taxa de Recorrências Avançadas (TRA) durante a pandemia (44%) se mostrou superior ao período anterior (28%) ($p=0,13$).
- A sobrevida das pacientes com recorrência durante a pandemia foi menor quando comparada à pré-pandemia (HR: 0,56; $p=0,013$).
- A detecção de sintomas relatados através da teleconsulta ocorreu em dois casos, mostrando-se uma facilitadora para a condução do tratamento clínico.

REFERÊNCIAS

- ALAGOZ, O. LOWRY, K.P. et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on breast cancer mortality in the US: estimates from collaborative simulation modeling. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, 2021; 113(11): 1484-1494. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab097>
- ALISSON, K.H. et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. **J Clin Oncol**. 2020 Apr 20;38(12):1346-1366. doi: 10.1200/JCO.19.02309.
- ALTER, G.; GONZALEZ, R. Responsible Practices for Data Sharing. **The American psychologist**, v.73, n.2, p. 146-156, 2018.
- BAKER, T. et al. Essential care of critical illness must not be forgotten in the COVID-19 pandemic. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10232, p. 1253–1254, 2020.
- BEDFORD, J. et al. COVID-19: towards controlling of a pandemic. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10229, p. 1015–1018, 2020.
- BRASIL. Poder Executivo. **Lei n. 13.989 de 15 de abril de 2020**. Dispõe sobre o uso da telemedicina durante a crise causada pelo coronavírus. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/lei/L13989.htm Acesso em: 15 de dez. de 2021.
- BRETAS, G; RENNA, NL; BINES, J. Practical considerations for expediting breast cancer treatment in Brazil. **The Lancet Regional Health - Americas**, [S.L.], v. 2, p. 100028, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lana.2021.100028>.
- CADILI, L. et al. The Breast Cancer Patient Experience of Telemedicine During COVID-19. **Ann Surg Oncol** , 29, 2244–2252 (2022). <https://doi.org/10.1245/s10434-021-11103-w>
- CANHAM, S; OHMANN, C. A metadata schema for data objects in clinical research. **Trials**, v. 17, 24 nov. 2016.
- CARDOSO, F. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). **Ann Oncol (United Kingdom)**. v.29, n. 8, p. 1634 - 1657, 2018.
- CARDOSO, F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol (United Kingdom)**. v. 30, n. 8, p. 1194-1220, 2019.
- CHEANG M.C. et al. KI67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. **J Natl Cancer Inst**. 2009;101(10):736-50.
- CORTIULA, F. et al. Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect. **Ann Oncol (United Kingdom)**. v. 31, n. 5, p. 553-555, 2020.

CRUZ, A. et al. **Telemedicine: challenges to dissemination in Brazil** *Cad Saude Pública* [Internet], 32 (suppl 2) (2016) Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016001402005&lng=en&tlng=en

CURIGLIANO, G. et al. Recommendations for triage, prioritization and treatment of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. **Breast**. p.52-58, 2020.

DORN, P.L. et al. Patterns of distant failure and progression in breast cancer: implications for the treatment of oligometastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. v. 81, 2011.

DOWSETT M. et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the international Ki67 in Breast Cancer working group. **J Natl Cancer Inst**. 2011;103(22):1656-64.

ELSTON, C.W.; ELLIS, I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, v.19, p.403-410, 1991.

FARIA, B.J. Breast imaging hindered during covid-19 pandemic, in Brazil. **Rev saúde pública**, 55 (2021 26), p. 8.

FERLAY, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **Int J Cancer**. v. 144, n. 8, p. 1941-1953, 2019.

GARCIA, S. et al. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States during COVID-19 Pandemic. **J Am Coll Cardiol**. 2020.

GEURTS, Y.M. et al. Patterns and predictors of first and subsequent recurrence in women with early breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**. v.165, n.3, p. 709-720, 2017.

GONÇALVES, AA. et al. Decision Support Systems in Cancer Treatment: A Case Study at Brazilian National Cancer Institute. **Stud Health Technol Inform**, 251 (2018), pp. 199-202.

GULNAR, AE S; RENNA, NL. Stage Diagnosis of Breast Cancer in Brazil: Analysis of Data from Hospital-Based Cancer Registries (2000-2012). **Rev Bras Ginecol Obstet**, 40 (3) (2018), pp. 127-13.

HARBECK, N. et al. Breast cancer. **Nat Rev Dis Primers**. v. 5, n. 1, p. 66, 2019.

HELLMAN, S.; WEICHSELBAUM, RR. Oligometastases. **J Clin Oncol**. v.13, n.1, p. 8 -10, 1995.

HELLMAN ,S.; WEICHSELBAUM, RR. Oligometastases revisited. **Nat Rev Clin Oncol**. v.8, n.6, p.378-382, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

KAPLAN, H.G. et al. Breast cancer distant recurrence lead time interval by detection method in an institutional cohort. *BMC Cancer*, 20, 1124 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07609-3>

KATZ, A.J. et al. Evaluation of Telemedicine Use Among US Patients With Newly Diagnosed Cancer by Socioeconomic Status. *JAMA Oncol.* 2022;8(1):161–163. doi:10.1001/jamaoncol.2021.5784

KENT, C.L.; MCDUFF, S.G.R.; SALAMA, J. K. Oligometastatic breast cancer: where are we now and where are we headed?—a narrative review. *Ann Palliat Med*, v.9, p. 62-72, 2020.

KOLAK, A. et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(4):549-553. doi:10.26444/aaem/75943.

KOO, JR. et al. Interventions to mitigate early spread of SARS-CoV-2 in Singapore: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2020.

LAMBERTINI, M. et al. Cancer care during the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy: young oncologists' perspective. *ESMO Open.* v.5, n.2, 2020.

LIANG, W. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol (London, England)*, v. 21, n. 3, p. 335-337, 2020.

MCGROWDER, D.A. et al. The Utilization and Benefits of Telehealth Services by Health Care Professionals Managing Breast Cancer Patients during the COVID-19 Pandemic. *Healthcare*, 2021, 9, 1401. <https://doi.org/10.3390/healthcare9101401>

MENESES, A.F.P; PIMENTEL, F.F.; CRUZ, J.P.F.; REIS, F.J.C. Experiences of women with breast cancer using telehealth: a qualitative systematic review. *Clinical Breast Cancer.* 2022.

METZLER, B. et al. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J.* 2020.

MONTGOMERY, D.A.; KRUPA, K.; COOKE, T.G. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *Br J Cancer.* v. 97, n. 12, p. 1632-1641, 2007.

NUNES, A. et al. Telemedicina na estratégia de saúde da família: avaliando sua aplicabilidade no contexto do PET Saúde. *Cadernos de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 1, p. 99-104, 2016. DOI: 10.1590/1414-462x201600010187.

PUGLISI, F. et al. Follow-up of patients with early breast cancer: is it time to rewrite the story? *Crit Rev Oncol Hematol*. v.91, n.2, p. 130-141, 2014.

SONAGLI, M. et al. The use of telemedicine to maintain breast cancer follow-up and surveillance during the COVID-19 pandemic. *Journal Of Surgical Oncology*, [S.L.], v. 123, n. 2, p. 371-374, 17 dez. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.26327>.

SONI, A. et al. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *Am J Clin Pathol*. v. 143, n. 4, p. 471-478, 2015.

SURUJBALLI, J. et. al. The COVID-19 pandemic: an opportunity to rethink and harmonise the frequency of follow-up visits for patients with early stage breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*, [S.L.], v. 97, p. 102-188, 2021.

UEDA, M. et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. *J Natl Compr Canc Netw*. p. 1- 4, 2020.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Portaria HCRP n. 96, de 07 de maio de 2020. Regulamenta a utilização da telemedicina no âmbito do HCRP. In: NORMAS USP. São Paulo, 2020. Disponível em: <https://www.limaocravo.srv.br/sitecovid/anexos/74dd5d281000f8e385051492e48fdd25.pdf> Acesso em: 8 jun. 2022.

ZHANG, L. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020.

WOLFF A.C. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31: 3997–4013.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

ANEXO 1. Script para o cálculo de estadiamento anatômico no RedCap.

```
if ( [m_tnm] = 1, 8,  
  if ( [n_tnm] = 3, 7,  
    if( [n_tnm] = 0,  
      if( [t_tnm] = 5, 0,  
        if( [t_tnm] = 1, 1,  
          if( [t_tnm] = 2, 3,  
            if( [t_tnm] = 3, 4 ,  
              if( [t_tnm] = 4,  
                if ( [m_tnm] =0, 6, 7) ,  
                  99)  
            )  
          )  
        )  
      )  
    ),  
  if( [n_tnm] = 1,  
    if( [t_tnm] = 0, 3 ,  
      if( [t_tnm] = 1, 3,  
        if( [t_tnm] = 2, 4,  
          if( [t_tnm] = 3, 5,  
            if( [t_tnm] = 4, 6, 99)  
          )  
        )  
      )  
    )  
  ),  
  if( [n_tnm] = 2,  
    if( [t_tnm] = 0, 5,  
      if( [t_tnm] = 1, 5,  
        if( [t_tnm] = 2, 5,  
          if( [t_tnm] = 3, 5,  
            if( [t_tnm] = 4, 6, 99)  
          )  
        )  
      )  
    )  
  ),  
  if( [n_tnm] = 4,  
    if( [t_tnm] = 0, 2,  
      if( [t_tnm] = 1, 2,99) ),  
    99)  
  )  
)  
)  
)  
)
```


ANEXO 2. Exemplo visual do estadiamento anatômico automático no RedCap

T (TNM)	<input type="radio"/> T0 <input type="radio"/> Tis <input type="radio"/> T1 <input checked="" type="radio"/> T2 <input type="radio"/> T3 <input type="radio"/> T4	reset
N (TNM)	<input checked="" type="radio"/> N0 <input type="radio"/> N1mi <input type="radio"/> N1 <input type="radio"/> N2 <input type="radio"/> N3	reset
M (TNM)	<input checked="" type="radio"/> M0 <input type="radio"/> M1	reset
Estagio anatomico (AJCC 8th)		
0		
1 - IA		
2 - IB		
3 - IIA		
4 - IIB		
5 - IIIA		
6 - IIIB		
7 - IIIC		
8 - IV		
99 - Inexistente		
	<input type="text" value="3"/> View equation Campo Calculado no TNM	

ANEXO 3. Script para o cálculo de estadiamento prognóstico no RedCap

```

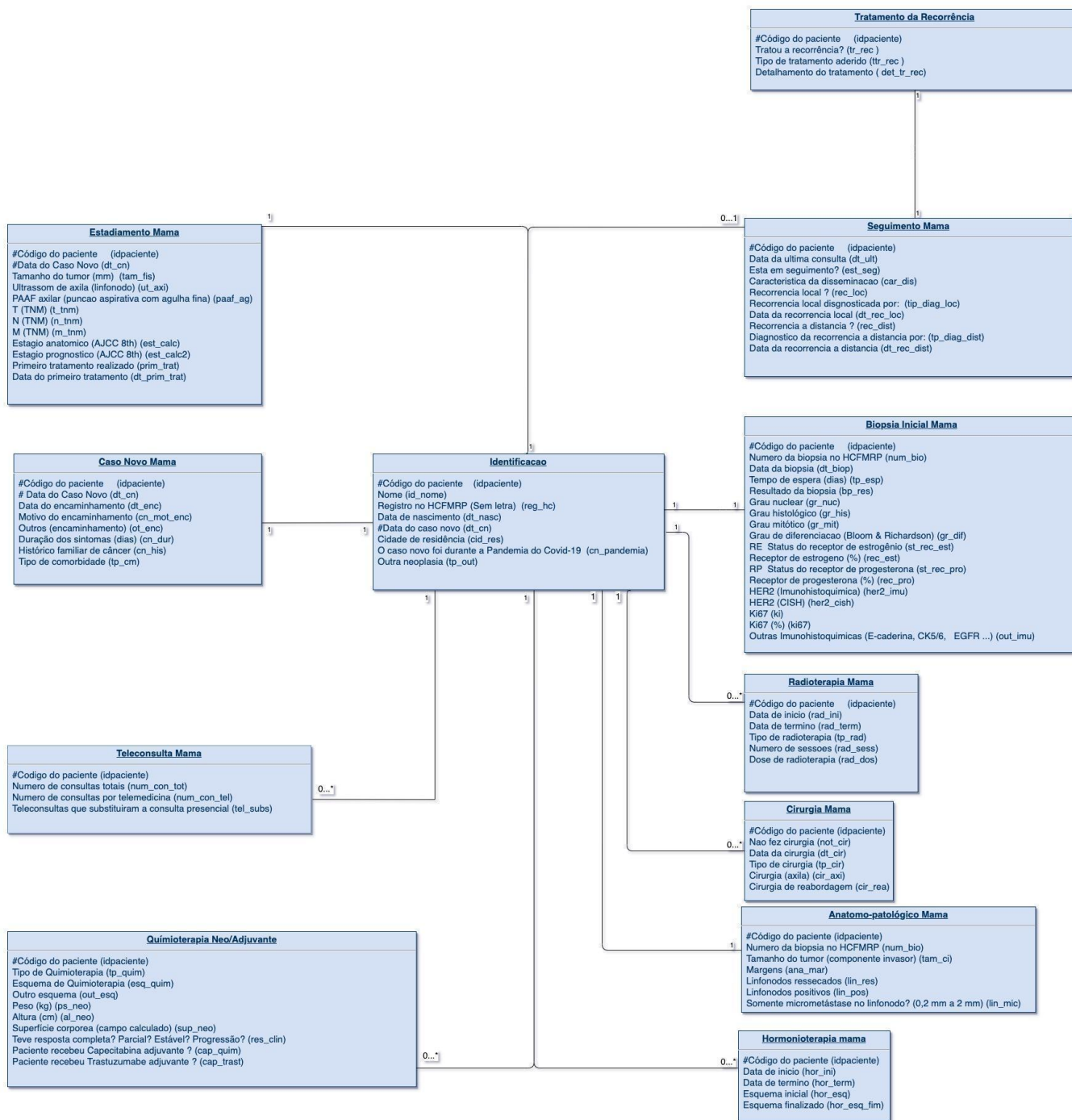
if ( [est_calc]= 0, 0,
  if ( [est_calc] < 3,
    if ( [gr_dif] = 0,
      if ( [her2_imu]=0,
        if ( [st_rec_est] = 0,
          if ( [st_rec_pro] = 0, 2, 1)
            , 1)
          , 1)
        , 1)
      if ( [gr_dif] = 1,
        if ( [her2_imu]=0,
          if ( [st_rec_est] = 0,
            if ( [st_rec_pro] = 0, 2, 1)
              , 1)
            , 1)
          , 1)
        if ( [gr_dif] = 2,
          if ( [her2_imu]=0,
            if ( [st_rec_est] = 0,
              if ( [st_rec_pro] = 0, 2, 1)
                , if ( [st_rec_pro] = 0, 2, 1) )
              , 1)
            , 99
          ) )
        , if ( [est_calc] = 3,
          if ( [gr_dif] = 0,
            if ( [st_rec_est] = 0, 3,
              if ( [st_rec_pro] = 0, 3, 2) ) ,
            if ( [gr_dif] = 1,
              if ( [st_rec_est] = 0, 3,
                if ( [st_rec_pro] = 0, 3, 2) ) ,
              if ( [gr_dif] = 2,
                if ( [her2_imu] = 0,
                  if ( [st_rec_est] = 0, 4,
                    if ( [st_rec_pro] = 0, 4, 3) ) ,
                  if ( [st_rec_est] = 0, 3,
                    if ( [st_rec_pro] = 0, 3, 2) ) ) , 99) ) ) ,
            if ( [est_calc] = 4,
              if ( [gr_dif] < 2 ,
                if ( [her2_imu] = 0,
                  if ( [st_rec_est] = 0,
                    if ( [gr_dif] = 1, 6, 4) ,
                      if ( [st_rec_pro] = 0, 4, 3) ) ,
                    if ( [st_rec_est] = 0,
                      if ( [st_rec_pro] = 0, 4, 3) ,
                        if ( [st_rec_pro] = 0, 3, 2) ) ) ,
                  if ( [gr_dif] = 2,
                    if ( [her2_imu]=0,
                      if ( [st_rec_est]=0,
                        if ( [st_rec_pro]=0, 6, 5)
                          , 6
                        ) , 6
                      , 99)
                    , if ( [est_calc]=8, 8, 99))))))
                , if ( [st_rec_pro]=0, 5, 4) )
              , 99)
            , if ( [est_calc]=5,
              if ( [gr_dif] < 2,
                if ( [her2_imu]=0,
                  if ( [st_rec_est]=0,
                    if ( [st_rec_pro]=0, 6, 5)
                      , if ( [st_rec_pro]=0, 5, 3)
                    )
                  , if ( [st_rec_est] = 0, 5,
                    if ( [st_rec_pro]=0, 5, 3)
                      )
                  , 99)
                , if ( [gr_dif] = 2,
                  if ( [her2_imu]=0,
                    if ( [st_rec_est]=0,
                      if ( [st_rec_pro]=0, 7, 6)
                        , if ( [st_rec_pro]=0, 6, 5)
                      )
                    , if ( [st_rec_est] = 0, 5,
                      if ( [st_rec_pro]=0, 5, 4) ) )
                  , 99)
                , if ( [est_calc] < 8,
                  if ( [gr_dif] < 2,
                    if ( [her2_imu]=0,
                      if ( [st_rec_est]=0,
                        if ( [st_rec_pro]=0, 7, 6), 6)
                      , if ( [st_rec_est]=0, 6,
                        if ( [st_rec_pro]=0, 6, 5) ) )
                    , if ( [gr_dif]=2,
                      if ( [her2_imu]=0,
                        if ( [st_rec_est]=0, 7,
                          if ( [st_rec_pro]=0, 7, 6) ) , 6
                        ) , 99)
                      , if ( [est_calc]=8, 8, 99))))))
                , if ( [st_rec_pro]=0, 5, 4) )
              , 99)
            , if ( [st_rec_pro]=0, 5, 4) )
          , 99)
          , 99)
        , if ( [st_rec_pro]=0, 5, 4) )
      , 99)
    , 99)
  , 99)
) )

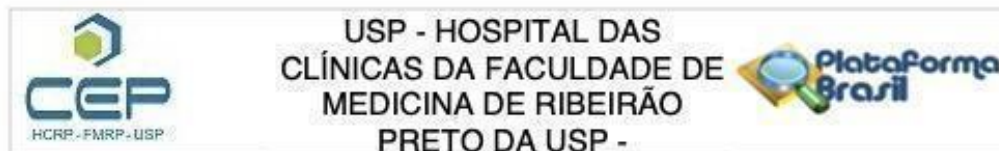
```

ANEXO 4. Exemplo visual do estadiamento prognóstico automático no RedCap

<p>Grau de diferenciacao (Bloom & Richardson)</p> <p><i>* must provide value</i></p>	<p> <input type="radio"/> Grau 1 (3 a 5 - bem diferenciado) <input checked="" type="radio"/> Grau 2 (6 e 7 - moderadamente diferenciado ou intermediario) <input type="radio"/> Grau 3 (8 e 9 - pouco diferenciado) <input type="radio"/> NE </p> <p> <small>Grau 1 ou bem diferenciado (pontuacao 3, 4 ou 5): crescimento celular mais lento e se assemelhando com o tecido normal da mama. Grau 2 ou moderadamente diferenciado (pontuacao 6 ou 7): possui caracteristicas tanto do grau 1 quanto do grau 3. Grau 3 ou pouco diferenciado (pontuacao 8 ou 9): celulas com caracteristicas anormais, com tendencia a rapido crescimento e disseminacao.</small> </p>
<p>RE</p> <p>Status do Receptor de Estrogeno</p>	<p> <input type="radio"/> Negativo <input type="radio"/> Positivo, nao especificado (%) <input checked="" type="radio"/> Positivo, x (%) </p>
<p>Receptor de estrogeno (%)</p>	<p>50</p>
<p>RP</p> <p>Status do receptor de progesterona</p>	<p> <input type="radio"/> Negativo <input type="radio"/> Positivo, nao especificado (%) <input checked="" type="radio"/> Positivo, x (%) </p>
<p>Receptor de progesterona (%)</p>	<p>50</p>
<p>HER2 ou CerB2 (Imunohistoquimica)</p>	<p> <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1+ <input checked="" type="radio"/> 2+ <input type="radio"/> 3+ </p>
<p>T (TNM)</p>	<p> <input type="radio"/> T0 <input type="radio"/> Tis <input type="radio"/> T1 <input type="radio"/> T2 <input type="radio"/> T3 <input checked="" type="radio"/> T4 </p>
<p>N (TNM)</p>	<p> <input type="radio"/> N0 <input type="radio"/> N1mi <input type="radio"/> N1 <input checked="" type="radio"/> N2 <input type="radio"/> N3 </p>
<p>M (TNM)</p>	<p> <input checked="" type="radio"/> M0 <input type="radio"/> M1 </p>
<p>Estagio prognostico (AJCC 8th)</p> <p> 0 1 - IA 2 - IB 3 - IIA 4 - IIB 5 - IIIA 6 - IIIB 7 - IIIC 8 - IV 99 - Inexistente ou faltam dados da biopsia inicial </p>	
	<p> <input type="text" value="5"/> View equation <small>Campo Calculado no TNM, Grau de diferenciacao, HER2, RE e RP</small> </p>

ANEXO 5. Modelagem de dados basais do estudo: diagrama do banco de dados RedCap



ANEXO 6. Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação do impacto da pandemia COVID-19 e uso da telemedicina na detecção de recorrências locais e sistêmicas do câncer de mama

Pesquisador: LINDSON MUHLMANN

Área Temática:

Versão: 1

CAAE:

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

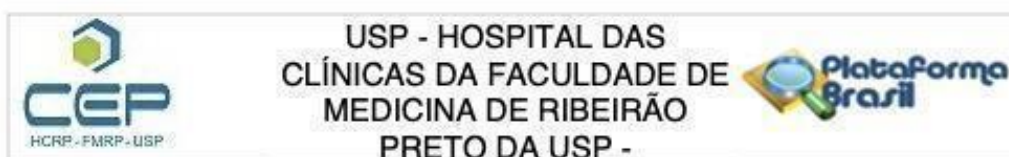
Número do Parecer: 4.853.121

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa a ser realizado nessa instituição, tendo como investigador principal Lindson Muhlmann, sob a orientação do Professor Doutor Francisco José Cândido dos Reis e tendo como co-investigador Franklin Fernandes Pimentel.

A disseminação da infecção pelo novo coronavírus Sars-CoV2, também denominado COVID-19, iniciada na China em dezembro de 2019 (1), foi declarada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020(2). Pacientes em tratamento oncológico que adquiriram infecção pelo COVID-19 foram descritos como tendo maior probabilidade de eventos severos, como a necessidade de intubação, internação em unidades de terapia intensiva ou mesmo óbito(3). O risco se mostrou ainda maior nos casos em que o paciente tinha recebido tratamento oncológico nas duas semanas anteriores à infecção (4). As políticas públicas visando o distanciamento social tem se mostrado benéficas para reduzir a velocidade da disseminação do COVID-19 (5, 6), mas por outro lado, têm sido relacionadas a redução de atendimentos hospitalares para outras doenças, como doenças coronarianas agudas (7, 8) o que pode resultar em aumento de mortalidade devido à não procura ou procura tardia por atendimento médico. Recentemente, diversos trabalhos foram publicados alertando para a importância da manutenção do tratamento de doenças crônicas e urgentes durante a pandemia, mesmo em um cenário de

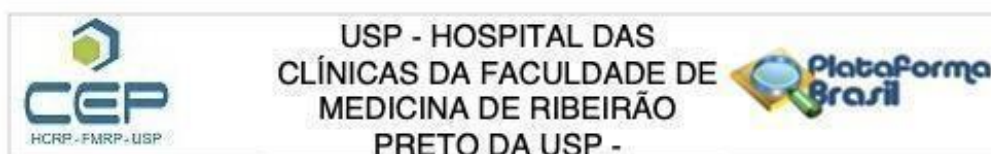
Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.853.121

escassez de recursos e necessidade de priorizações, principalmente para tratamentos que objetivem cura, como a quimioterapia (neo)adjuvante no câncer de mama (9-11). O câncer de mama é o câncer mais prevalente na mulher, tendo sido estimado 2,1 milhões de novos casos no mundo, em 2018 (12). No Brasil, estimam-se 66.280 novos casos de câncer de mama em 2020, com a ocorrência de 16.724 óbitos, em 2017(13), o que corresponde a uma taxa de mortalidade de 25%. A abordagem cirúrgica da mama e da axila é o tratamento padrão no câncer de mama inicial (quando encontra-se localizado somente na mama e linfonodos regionais), podendo, em alguns casos, ser complementada pela radioterapia, para redução do risco de recorrência local (14). Concomitante aos avanços no controle local da doença, diversas modalidades terapêuticas sistêmicas foram desenvolvidas nos últimos anos, com a intenção de reduzir a recorrência e a mortalidade do câncer de mama, como a quimioterapia, hormonioterapia, terapia-alvo e bisfosfonatos (14, 15). A periodicidade das consultas de seguimento pós-tratamento é variável, uma vez que alguns fatores devem ser considerados, como o estágio do câncer tratado, os riscos de recorrência, assim como condições clínicas (16). A recomendação da Sociedade Europeia de Oncologia Clínica (ESMO) é de que consultas regulares sejam feitas entre 3-4 meses nos dois primeiros anos (semestral para pacientes de baixo risco), entre 6-8 meses entre o 3º e 5º ano, e anualmente após (15). Considerando o sistema de priorização de atendimentos durante a pandemia COVID-19, pacientes de baixo risco em fase de seguimento pós-tratamento do câncer de mama foram classificadas como baixa prioridade, enquanto pacientes de alto risco ou portadoras de mutações genéticas foram classificadas como prioridade média. Recomenda-se, também, que essas consultas devem ser substituídas, sempre que possível, por telemedicina (telefone/vídeo) (17). A recorrência do câncer de mama pode ser local ou à distância. A recorrência do câncer de mama à distância ocorre principalmente nos ossos do esqueleto axial, pulmão, fígado, linfonodos, sistema nervoso central ou partes moles. Os diferentes subtipos moleculares se associam com diferentes padrões de sítios de recorrência, sendo exemplo a predominância de recidivas ósseas para tumores luminais e de recorrências viscerais para tumores HER2+ (18). Outro conceito importante para a classificação das recorrências à distância diz respeito às oligometástases, que faz referência a uma forma intermediária da doença, entre os estágios inicial e metastático, com uma capacidade restrita de disseminação. Weichselbaum e Hellman sugeriram esse termo em 1995 e revisaram-no em 2011 (19,20). O propósito de identificação dos pacientes na fase de oligometástase seria o maior controle da doença, ao contrário dos pacientes que já se apresentam na fase metastática. Desta maneira, para a doença oligometastática, muitos autores consideram os pacientes com tumores que apresentam um número menor ou igual a cinco

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.853.121

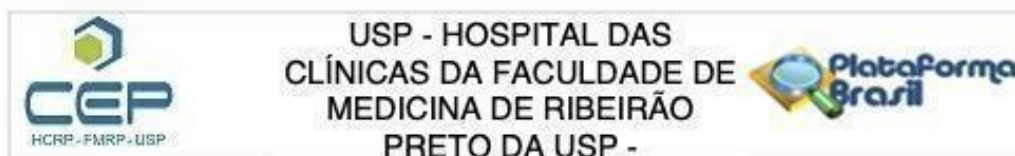
metástases, durante a detecção da recorrência. Kent et al. (2020) abordou esse termo em uma revisão que mostrou evidências de que a aplicação de terapias direcionadas à metástases atuam muito bem em pacientes oligometastáticos, a ponto de chegar até a um estágio curativo. Esse estudo reforça o impacto positivo, para o câncer de mama, em se detectar uma oligometástase antes de se tornar uma doença difusa. É o que também ratifica Dorn et al. (2011) mostrando que pacientes, com até cinco locais de metástases não difusas, apresentam uma sobrevida prolongada em comparação com a doença mais difusa (21, 22). Para a população assintomática, após tratamento do câncer de mama, não há nenhuma evidência de que a realização de exames complementares sistêmicos de rotina (laboratoriais, biomarcadores ou de imagem) possa resultar em benefício na sobrevida (15, 23). Dessa forma, a consulta de seguimento deve objetivar três linhas de atenção: 1-comportamentais (incentivar atividades físicas, alimentação saudável, manutenção do peso na faixa ideal e limitar ingestão de álcool);

2- motivar a continuidade de terapia endócrina, com ênfase na avaliação e tratamento de complicações relacionadas (sintomas menopausais, osteoporose, câncer secundário, linfedema);

3- detecção de recorrência local ou contra-lateral na mama (15).

A recorrência local pode ocorrer na mama residual, pele, tecidos osteomusculares torácicos ou em linfonodos regionais, sendo que o tratamento, em parte desses casos, pode ainda objetivar a cura da doença, com sobrevida de até 80% em 5 anos (16). No entanto, menos de um terço das recorrências do câncer de mama se apresentam como exclusivamente locais (16, 24). Desta forma, durante as consultas de seguimento, preconiza-se a realização de exame das mamas e mamografia anual, iniciada 6 meses após término do tratamento (16). Revisão sistemática de Montgomery et al. (2007) evidenciou uma mudança no padrão da detecção de recorrência local com o tempo, sendo que estudos até o ano 2000 mostravam que cerca de 46% das recorrências locais eram detectadas no exame clínico de rotina, enquanto que estudos após o ano 2000, mostravam que apenas 15% das recorrências foram diagnosticadas dessa forma. Uma das possíveis causas foi o avanço da mamografia, com aumento da sua utilização e da qualidade, sendo que passou a ser a forma de detecção de recorrências locais de 15% para 40% dos casos. Adicionalmente, essa revisão concluiu que não há evidência de que o exame clínico, atualmente, possa impactar na sobrevida (25). Ainda, ratificando esse ponto de vista, a revisão sistemática de Surujballi et al.(2021) aponta indícios de que a redução na frequência das consultas presenciais de rotinas não são prejudiciais a pacientes tratadas de câncer de mama em estágios iniciais, levando em consideração a qualidade de vida e a sobrevida. Os resultados de sete estudos incluídos revelaram que a redução na frequência de acompanhamento presencial não teve efeito adverso, o

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.853.121

que é um argumento a favor do uso da telemedicina de forma segura nas consultas de seguimento pós-tratamento (26). Nesse contexto, a telemedicina poderia ser uma das ferramentas auxiliares na detecção de recorrências. O termo telemedicina, de uma maneira abrangente, engloba o uso das tecnologias de informação e comunicação aplicadas à saúde, principalmente quando o acesso à saúde é um fator limitante, como no caso da pandemia COVID-19(27). A detecção da recorrências do câncer de mama poderia ocorrer de três formas:

- 1- a paciente apresentar algum sinal/sintoma que motive a busca por consulta médica entre as consultas periódicas,
- 2- sinais/sintomas referidos durante a consulta periódica que motive investigação clínica adicional;
- 3- ausência de sinais/sintomas, mas detecção da recorrência através do exame clínico durante a consulta (21).

A utilização da telemedicina para consulta de seguimento de pacientes tratadas de câncer de mama poderia ser menos eficaz na detecção de recorrências, principalmente nos casos em que seria unicamente detectada por exame clínico, ou seja, em pacientes que não apresentassem sintomas, queixas relacionadas à recorrência ou alteração mamográfica. Esse cenário ainda conta com a comparação de dois grupos, a partir da população de mulheres com câncer de mama: pacientes já tratadas e que estão em seguimento durante o período da pandemia e pacientes já tratadas que realizaram cinco anos de seguimento no período anterior ao da pandemia. Assim, propomos, através deste estudo, delinear o cenário do diagnóstico de recorrência em população tratada de câncer de mama em um hospital universitário, com avaliação da taxa de casos que foram diagnosticados exclusivamente por exame físico durante a consulta de rotina, assim como o padrão de recorrência durante o período de pandemia e comparação com período anterior, analisando os casos de recorrências detectados com o auxílio da telemedicina.

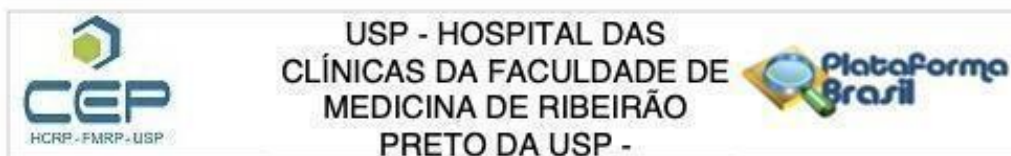
Hipótese:

O uso da telemedicina para o seguimento de pacientes tratados de câncer de mama em relação ao modelo tradicional, de consultas presenciais, é capaz de detectar recorrências, sem aumentar desfechos desfavoráveis.

Metodologia Proposta:

Será realizada revisão de prontuários médicos de pacientes tratados de câncer de mama no HCRP-USP de 2011 a 2021. Para isso, serão colhidas informações que possibilitem a caracterização da

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.853.121

população, como: a identificação e dados do paciente; informações sobre o tumor; dados sobre o diagnóstico e o tratamento; informações sobre o seguimento e sobre o uso da telemedicina.

Para a avaliação do padrão de recorrência, serão calculadas as seguintes taxas:

- TREL: Taxa de recorrências exclusivamente locais /recorrências totais (locais +oligometástase + metástase). Essa taxa pode expressar a proporção das recorrências locais em relação a todas as recorrências detectadas nos dois diferentes períodos: pré-pandemia e pandemia.

- TRO: Taxa de recorrências oligometastáticas/recorrências à distância (oligometástases+ metástases). Essa taxa expressa a proporção de detecções que estão em um estágio intermediário de disseminação à distância e será considerada como metástases em cinco ou menos sítios sem comprometimento orgânico grave, em relação ao número de casos totais de pacientes que apresentaram metástases.

- TRA: Taxa de recorrências avançadas (pacientes sem performance para tratamento oncológico/recorrências totais). Essa taxa expressa a proporção de casos mais graves da doença, em que o câncer já provocou um grande comprometimento orgânico, em relação a todos os casos de recorrências.

Para a avaliação do impacto do uso da telemedicina na detecção de recorrência do câncer de mama, serão calculadas as seguintes taxas:

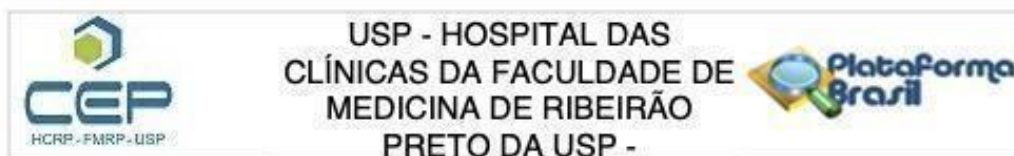
- TDEF: Taxa de detecção de recorrências exclusivamente pelo exame físico/detecções totais (queixas na consulta de rotina/ exame físico/ entre consultas de rotina). Essa taxa avaliará a proporção de recorrências detectadas exclusivamente pelo exame físico, em relação a todas as formas de detecção (queixa da paciente, diagnóstico entre as consultas de rotina, ou através do exame físico). Espera-se através da TDEF mensurar o potencial da telemedicina no acompanhamento pós-tratamento do câncer de mama ao quantificar qual a porcentagem de pacientes que poderiam não ter recorrências detectadas pela não realização de exame físico.

- TDT: Taxa de detecção por telemedicina/ detecções totais (telemedicina/consultas presenciais). A TDT é uma taxa que pode expressar o quão útil foi a telemedicina (teleconsultas) no processo de detecção de recorrências, nas pacientes que estavam em seguimento durante a pandemia. Nesse contexto, utilização do telefone é o principal meio abordado neste trabalho e uma das formas de viabilizar as consultas de seguimento à distância.

Critério de Inclusão:

Pacientes já tratados de câncer de mama no Setor de Mastologia do HCRP-USP de 2011 a 2021.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.853.121

Critério de Exclusão:

- Pacientes em tratamento de outras doenças que não sejam câncer de mama (como doenças benignas ou outros tumores).
- Pacientes diagnosticados com doença metastática no momento do diagnóstico, ou durante o tratamento inicial (quimioterapia, cirurgia, radioterapia).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o impacto da pandemia COVID-19 e da telemedicina na detecção das recorrências do câncer de mama em uma coorte do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Objetivo Secundário:

Determinar a distribuição entre as diferentes formas de recorrências do câncer de mama (local/ oligometastático/ metastático) nos períodos pré-pandemia e pandemia.

Determinar a distribuição entre as diferentes formas de detecção da recorrência do câncer de mama nos períodos pré-pandemia e pandemia (queixa na consulta de rotina/ achado no exame físico na consulta de rotina/ entre as consultas de rotina).

Avaliar o potencial da telemedicina na detecção de recorrências do câncer de mama.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não foram detectados riscos no estudo em questão.

Benefícios:

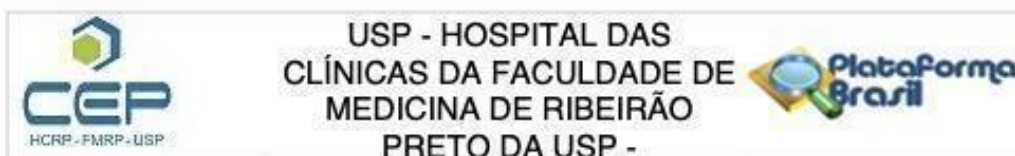
- Avaliar o impacto da pandemia COVID-19 sobre a recorrência de câncer de mama em pacientes já tratadas, além de aprofundar o conhecimento na área da Oncologia, especialmente sobre o câncer de mama.

- Contribuição para os serviços de saúde com dados epidemiológicos que auxiliem na definição de protocolos clínicos dirigidos às particularidades da população estudada, com otimização do benefício clínico nas ações propostas.

- Estimar o potencial da telemedicina após a pandemia, com melhor compreensão de suas potencialidades e limitações.

- Divulgação dos resultados do estudo, dando visibilidade ao assunto pesquisado e favorecendo a

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: csp@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.853.121

implementação da tecnologia de forma segura e efetiva em outros cenários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Desenho:

Será realizada coorte retrospectiva de pacientes tratadas no Serviço de Mastologia do HCRP-USP. Para isso, será realizada uma revisão de prontuários médicos de pacientes tratadas de câncer de mama no HCRP-USP de 2011 a 2021. Estima-se que sejam tratadas, no serviço, cerca de 200 pacientes/ano, sendo que 40% das pacientes evoluem com recorrências totais (locais + metástases) (80/ano), sendo 40% (32) como recorrências exclusivamente locais, enquanto 60% (48) são à distância.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto de pesquisa foi apresentado de forma adequada e está justificado.

A equipe da pesquisa foi devidamente apresentada.

A Folha de Rosto, o Orçamento e o Cronograma do estudo estão adequados.

O projeto conta com a anuência da Instituição para a sua realização.

Foi solicitada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, com as devidas justificativas e as garantias de sigilo dos dados a serem utilizados para o estudo.

Recomendações:

Chama-se a atenção dos pesquisadores que no Item RISCOS no documento Informações Básicas do Projeto de Pesquisa diz-se que não há riscos. Entretanto, seria necessário informar o risco da quebra de sigilo. Por outro lado, no documento em que se solicita a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, os pesquisadores firmam o compromisso de adotar medidas que garantam o sigilo.

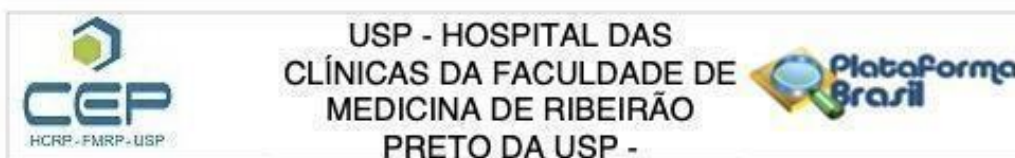
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

À luz da Resolução 466/12, meu parecer é que o presente projeto de pesquisa pode ser APROVADO por esse comitê.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.853.121

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1758899.pdf	12/07/2021 15:35:24		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	12/07/2021 15:34:40	LINDSON MUHLMANN	Acelto
Cronograma	cronograma.pdf	12/07/2021 14:01:51	LINDSON MUHLMANN	Acelto
Folha de Rosto	rosto.pdf	07/07/2021 23:11:53	LINDSON MUHLMANN	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/07/2021 23:11:37	LINDSON MUHLMANN	Acelto
Orçamento	orcamento.pdf	07/07/2021 23:10:58	LINDSON MUHLMANN	Acelto
Declaração de concordância	UPC.pdf	07/07/2021 23:10:42	LINDSON MUHLMANN	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	USP.pdf	07/07/2021 23:10:29	LINDSON MUHLMANN	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 16 de Julho de 2021

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

ANEXO 7. Pôster de apresentação no congresso RedCap



Implementation of a REDCap tool to automate the breast cancer staging according to the AJCC 8th edition in a longitudinal cohort

Lindson Mühlmann¹; Franklin Fernandes Pimentel¹; Francisco J. Candido dos Reis¹

¹ Division of Breast and Gynecologic Oncology, Department of Gynecology and Obstetrics, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Background

The development of a database to assess the impact of the COVID-19 pandemic on patients treated for breast cancer requires the collection of clinical information related to both patients and the tumor, in addition to the need to calculate staging, according to the current classification (AJCC 8th edition)¹.

Even though the project requires different fields that identify the epidemiological characteristics of patients under treatment, specifically the fields related to staging are complex, as they comprise seven tables and 141 possible combinations, which are usually obtained by doctors through online or mobile applications.

The REDCap has been used in breast cancer clinical research worldwide, storing and automating information. We developed and implemented a tool to automate the breast cancer staging calculation aiming to decrease working time and the risk of errors in the manual information transcription and, ultimately, seeking to increase the research reliability.

Methods

Using the standard REDCap user mode, in addition to the implementation of other fields for the project, the development of functionality to automate the staging classification was implemented, aiming to reduce the risk of calculation bias and manual transcriptions of this information.

Figure 1: Assuming the TNM classification system as T2N1M0, there are 24 possible combinations to result in the prognostic staging (among a total of 141 possible combinations); two of these possibilities are highlighted.

What TNM is...	And Grade is...	And HER2 Status is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Clinical Prognostic Stage Group is...
T2 N1 M0	G1	Negative	Positive	Positive	G1
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Positive	G2
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Positive	G3
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Negative	G3
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Negative	G4
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Negative	G4
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Negative	G5
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Negative	G5
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Positive	G6
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Positive	G6
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Negative	G7
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Negative	G7
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Positive	G8
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Positive	G8
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Negative	G9
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Negative	G9
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Positive	G10
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Positive	G10
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Negative	G11
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Negative	G11
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Positive	G12
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Positive	G12
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Negative	G13
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Negative	G13
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Positive	G14
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Positive	G14
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Negative	G15
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Negative	G15
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Positive	G16
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Positive	G16
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Negative	G17
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Negative	G17
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Positive	G18
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Positive	G18
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Negative	G19
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Negative	G19
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Positive	G20
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Positive	G20
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Negative	G21
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Negative	G21
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Positive	G22
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Positive	G22
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Negative	G23
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Negative	G23
T2 N1 M0	G2	Negative	Negative	Positive	G24
T2 N1 M0	G2	Negative	Positive	Positive	G24

Source: Adapted from AJCC 8th.¹

Correspondence of information highlighted in the table 2 with code programmed in the calculated field.

```

...
if ( (gr_dif) = 1, (If the grade of differentiation is 1)
if ( (her2_imm) = 1, (If HER2 overexpression is positive)
if ( (er_pos) = 0, 4,
if ( (pr_pos) = 1, 2, 3) (If estrogen and progesterone receptors are positive)
...
if ( (gr_dif) = 3, (If the grade of differentiation is three)
if ( (her2_imm) = 0, (If HER2 overexpression is negative)
if ( (er_pos) = 0, (If the estrogen receptor is negative)
if ( (pr_pos) = 0, 6, 5) (If the progesterone receptor is negative)
...

```

Results

The both calculated fields, anatomic and prognostic staging, used the "if" decision structure and the combination of the following fields related to tumor characteristics:

- TNM system (T: tumor, N: lymph nodes, M: metastasis)
- Degree of differentiation
- Estrogen receptor status
- Progesterone receptor status
- HER2 overexpression.

Possession of this information, it was possible to include the seven tables arranged in the eighth edition of AJCC, automatically in REDCap.

Figure 2: Examples of data entry in REDCap: tumor characteristics.

Figure 3: Field selection results in anatomic staging (TNM entries) and prognostic staging (TNM + histopathological characteristics entries).

Conclusion

The implementation of these two fields, among 184 fields arranged in the project, has a positive impact on the project due to its complexity.

The possibility of obtaining staging automatically, in REDCap, is a facilitator in the use of databases related to breast cancer and could be useful to cancer research groups worldwide.

Acknowledgment: CAPES; FMRP-USP; HCFMRP-USP; FAEPA-HCFMRP



References

1 - Hortobagyi GH, Connolly JL, D'Orsi CJ et al. Breast. In AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition. Chicago, Springer, p.589-628.

