

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA  
FARMACÊUTICA

JÉSSICA SOARES MALTA

**QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE DE PACIENTES COM  
MIELOMA MÚLTIPLO: VALIDADE E CONFIABILIDADE DO MÓDULO EORTC  
QLQ-MY20 PARA O BRASIL E A INFLUÊNCIA DOS ESQUEMAS  
TERAPÊUTICOS**

Belo Horizonte

2020

JÉSSICA SOARES MALTA

**QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE DE PACIENTES COM  
MIELOMA MÚLTIPLO: VALIDADE E CONFIABILIDADE DO MÓDULO EORTC  
QLQ-MY20 PARA O BRASIL E A INFLUÊNCIA DOS ESQUEMAS  
TERAPÊUTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Dra. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Coorientador: Dr. Adriano Max Moreira Reis

Belo Horizonte

2020

## FICHA CATALOGRÁFICA

M261q	<p>Malta, Jéssica Soares.</p> <p>Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com mieloma múltiplo: validade e confiabilidade do módulo EORTC QLQ-MY20 para o Brasil e a influência dos esquemas terapêuticos / Jéssica Soares Malta. – 2020.</p> <p>99 f.</p> <p>Orientadora: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua. Coorientador: Adriano Max Moreira Reis.</p> <p>Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.</p> <p>1. Mieloma múltiplo – Teses. 2. Qualidade de vida – Aspectos de saúde – Teses. 3. Farmacoterapia – Teses. 4. Câncer – Tratamento – Teses. I. Pádua, Cristiane Aparecida Menezes de. II. Reis, Adriano Max Moreira. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.</p> <p>CDD: 615.5</p>
-------	---

# FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO: VALIDADE E CONFIABILIDADE DO MÓDULO EORTC QLQ-MY20 PARA O BRASIL E A INFLUÊNCIA DOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS.

JÉSSICA SOARES MALTA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 23 de outubro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Profs. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua - Orientadora (UFMG)  
Prof. Adriano Max Moreira Reis - Coorientador (UFMG)  
Profs. Patrícia Melo Aguiar (USP)  
Profs. Elizabeth do Nascimento (UFMG).



Documento assinado eletronicamente por Patrícia Melo Aguiar, Usuário Externo, em 23/10/2020, às 11:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.739, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Adriano Max Moreira Reis, Chefe de departamento, em 23/10/2020, às 11:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.739, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Elizabeth do Nascimento, Membro de comissão, em 23/10/2020, às 11:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.739, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Cristiane Aparecida Menezes de Pádua, Professora do Magistério Superior, em 23/10/2020, às 11:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.739, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 0814111 e o código CRC 3E2396CE.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todas as  
pessoas com Mieloma Múltiplo.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pela saúde e sabedoria durante o tempo de realização deste trabalho. Agradeço aos meus pais e ao meu irmão por todo apoio e confiança. Sem eles nada teria sido possível.

Agradeço à existência do ensino público que me proporcionou concluir o ensino básico, médio e técnico. Me proporcionou ainda a formação superior e, agora, a formação com o grau de mestra. Agradeço à Capes pelo fomento à pesquisa e pela bolsa concedida ao PPGMAF, bolsa que me possibilitou dedicar à pesquisa e gerar conhecimento.

Agradeço às amigas do projeto Paula e Lívia. Elas fizeram com que esse tempo fosse mais leve e aprendemos juntas que um trabalho em equipe faz com que tudo finalize “*melhor que o planejado*”. Agradeço também à Naiane e às demais alunas voluntárias que nos ajudaram nas coletas de dados.

Agradeço à equipe do Cemed por ter me recebido com tanto carinho. Agradeço às amigas que o Cemed me trouxe, Raissa, Joyce e Paula, pelos almoços, descontrações e cineminhas nesse período. O Cemed nos proporcionou desde conversas super sérias sobre métodos, análises e futuros projetos, até conversas sobre yoga, pizzas e quem cada uma seria dentre as personagens de Friends. Obrigada por tanto!

Agradeço ao Gui por todo carinho e apoio nesse período. Além de me ajudar demais com as planilhas de Excel (que aceleraram muitos passos do projeto), me incentivou desde o processo seletivo do mestrado.

Agradeço à Josi, grande responsável por me inserir no meio da pesquisa. Agradeço ainda às professoras Carla e Ilka, pelo suporte nas dificuldades que encontrei durante as análises estatísticas.

Agradeço imensamente aos meus orientadores Cris e Adriano, por me ensinarem tanto. Em situações que geravam muitas dúvidas e insegurança, eles me mostraram as soluções e (sem saber) me tranquilizaram.

Agradeço aos membros da banca de avaliação por aceitarem participar do fechamento desse trabalho.

Obrigada a todos que de alguma forma contribuíram para a realização de todo o projeto.

## RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é um câncer hematológico incurável, com maior prevalência em idosos. O principal objetivo do tratamento do MM é aumentar a expectativa de vida dos pacientes e melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). No Brasil, ainda há poucos estudos que abordem essa temática, e não há um instrumento específico de avaliação da QVRS para o MM validado. O estudo teve como objetivo analisar a validade e a confiabilidade do instrumento QLQ-MY20 e avaliar a QVRS em brasileiros. Trata-se de um estudo transversal, com uma etapa metodológica que abordou as análises de validade e confiabilidade para o instrumento QLQ-MY20. A avaliação da QVRS foi realizada empregando o QLQ-C30 e o módulo específico QLQ-MY20 entre diferentes variáveis, inclusive os esquemas terapêuticos para o tratamento do MM. O estudo foi realizado entre abril de 2019 e fevereiro de 2020, em ambulatórios de onco-hematologia da rede pública e privada de Belo Horizonte, Minas Gerais. Os dados foram coletados por entrevistas face a face e em prontuários médicos com auxílio do programa *Questionnaire Development System* (QDS, versão 2.6.1.1). Os dados foram exportados para o programa Microsoft Excel®, seguido de análises em softwares estatísticos. Para o estudo metodológico, foi realizada análise de validade de conteúdo (Coeficiente de Validade de Conteúdo - CVC), validade convergente e divergente (Coeficiente de Correlação de Spearman - CC), consistência interna (Alpha de Cronbach) e reprodutibilidade temporal avaliada por meio de teste-reteste (Coeficiente de Correlação Intraclasse – ICC). No estudo de avaliação da QVRS, foram realizadas análises univariadas (Mann-Whitney), comparações múltiplas (Kruskal-Wallis) e regressão linear múltipla. No estudo metodológico, observou-se adequada validade de conteúdo por meio da análise de comitê de juízes. Observaram-se também boa consistência interna dos itens e bom poder de discriminação, além de boa estabilidade temporal, avaliada por meio de teste-reteste. Portanto, foram obtidos resultados satisfatórios para a validade e confiabilidade do instrumento QLQ-MY20. Com este estudo, conclui-se que há associação da QVRS de pacientes com MM e polifarmácia. Contudo, não foi evidenciada diferença entre os esquemas utilizados nas escalas de avaliação específicas para o MM, demonstrando que, no contexto do Brasil, na perspectiva da QVRS, esses esquemas podem ser equivalentes.

**Palavras-chave:** Mieloma Múltiplo. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde. Validade. Confiabilidade. Farmacoterapia.

## ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is an incurable hematological cancer, with a higher prevalence in the elderly. The main objective of MM treatment is to increase patients' life expectancy and improve health-related quality of life (HRQoL). In Brazil, there are still few studies that address this theme and there is no specific instrument for assessing HRQoL for MM validated. The study aimed to analyze the validity and reliability of the QLQ-MY20 instrument and to assess HRQoL in Brazilians. This is a cross-sectional study, with a methodological step that addressed the analyzes of validity and reliability for the QLQ-MY20 instrument. The assessment of HRQoL was carried out using the QLQ-C30 and the specific module QLQ-MY20 among different variables, including therapeutic regimens for the treatment of MM. The study was carried out between April 2019 and February 2020, in onco-hematology outpatient clinics in the public and private outpatient services of Belo Horizonte, Minas Gerais. Data were collected through face-to-face interviews and medical records with the aid of the Questionnaire Development System program (QDS, version 2.6.1.1). The data were exported to the Microsoft Excel® program, followed by the statistical analysis on statistical softwares. For the methodological study, content validity analysis (Content Validity Coefficient - CVC), convergent and divergent validity (Spearman's Correlation Coefficient - CC), internal consistency (Cronbach's Alpha) and temporal reproducibility were evaluated using a test-retest (Intraclass Correlation Coefficient - ICC). In the HRQoL evaluation study, univariate analyzes (Mann-Whitney), multiple comparisons (Kruskal-Wallis) and multiple linear regression were performed. In the methodological study, adequate content validity was observed through the analysis of a committee of judges. There was also good internal consistency of the items and good discrimination power, in addition to good temporal stability, assessed through test-retest. Therefore, satisfactory results were obtained for the validity and reliability of the QLQ-MY20 instrument. With this study it is concluded that there is an association of HRQoL of patients with MM and polypharmacy. However, there was no difference between the schemes used in the specific assessment scales for MM, demonstrating that in the context of Brazil, from the perspective of HRQoL, these schemes can be equivalent.

**Keywords:** Multiple Myeloma. Health-Related Quality of Life. Validity. Reliability. Drug therapy.

## SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	7
1.1	MIELOMA MÚLTIPLO .....	9
	Epidemiologia, história natural e diagnóstico .....	9
	Tratamento .....	11
	Disponibilidade de medicamentos para tratamento de mieloma múltiplo no Brasil	14
1.2	QUALIDADE DE VIDA.....	15
	Histórico e Conceito.....	15
	Qualidade de vida relacionada à saúde .....	17
	Formas de avaliação e tipos de instrumentos .....	17
	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde no Mieloma Múltiplo .....	20
1.3	PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS DE INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO EM SAÚDE .....	22
	O Instrumento QLQ-MY20.....	23
2	OBJETIVOS .....	25
	OBJETIVO GERAL .....	25
	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	25
3	METODOLOGIA.....	26
	Período, local e população de estudo .....	26
	Coleta de dados .....	27
	Análise de dados.....	33
4	ARTIGO DE RESULTADOS 1 .....	34
	VALIDITY AND RELIABILITY OF THE QLQ-MY20 MODULE FOR ASSESSING THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN BRAZILIANS WITH MULTIPLE MYELOMA.....	34
5	ARTIGO DE RESULTADOS 2.....	49
	QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE DE PESSOAS COM MIELOMA MÚLTIPLO: AVALIAÇÃO ENTRE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DISPONIBILIZADOS NO BRASIL.....	49
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	66
7	CONCLUSÕES .....	68
	REFERÊNCIAS .....	69
	APÊNDICES E ANEXOS .....	77

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O Mieloma Múltiplo (MM) é um câncer hematológico que acomete principalmente a população idosa. É considerado uma neoplasia rara, com taxa de incidência padronizada por idade de 2,1 por 100.000 pessoas, observada em 2016<sup>1</sup>. Representa cerca de 2% de todos os cânceres e está na segunda posição das neoplasias hematológicas, representando de 10 a 15% delas<sup>2; 3</sup>. O avanço das opções terapêuticas do MM promoveu um aumento importante na sobrevida desses pacientes, contudo o MM continua sendo um câncer incurável.

Por se tratar de um câncer que acomete principalmente idosos que, além de todas as complexidades inerentes ao envelhecimento, passam a conviver com uma neoplasia e novas intervenções em saúde, entende-se que há impacto sob a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) dessas pessoas. Portanto, um dos principais objetivos do tratamento para o MM é promover melhor QVRS aos pacientes<sup>4</sup>.

Atualmente, os estudos clínicos têm valorizado os relatos dos pacientes, sem interferência de profissionais, para avaliações de impactos de intervenções na saúde, conceito abordado na literatura como *Patient Reported Outcome* (PRO)<sup>5</sup>. A QVRS é um importante PRO em ensaios clínicos para o MM e outras situações de saúde<sup>6; 7; 8</sup>. Porém, para uma avaliação fidedigna do impacto de intervenções na QVRS, é importante utilizar instrumentos de medida adequadamente elaborados e avaliados<sup>9</sup>.

A literatura conta com diversos instrumentos para avaliação de diferentes PRO. No que se refere à qualidade de vida em pacientes com câncer, a *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) possui um conjunto de instrumentos para essas avaliações<sup>10</sup>. Os instrumentos elaborados pelo EORTC são amplamente utilizados na assistência e nas pesquisas clínicas. Um exemplo é o QLQ-C30, que avalia a QVRS para pessoas que vivem com câncer<sup>11</sup>. Para complementar essa avaliação geral, o EORTC desenvolveu módulos complementares para condições específicas, como o QLQ-MY20 para avaliação de QVRS em pessoas com MM<sup>12</sup>.

No contexto brasileiro, a investigação sobre a QVRS de pacientes de MM ainda é pouco explorada. Um estudo de QVRS em MM realizado no país empregou um instrumento geral<sup>13</sup>. O QLQ-MY20, instrumento específico para MM, ainda não foi utilizado em pesquisas com pacientes brasileiros. Portanto, não se sabe se é um instrumento válido e confiável para aplicação na população brasileira. No âmbito internacional, os estudos que abordaram QVRS

em pacientes com MM avaliaram o impacto dos sintomas e da inserção de novas terapias, mas sem fazer comparação direta com as opções de tratamentos utilizados na prática assistencial<sup>4, 6: 14; 15</sup>.

Percebe-se a necessidade de realizar estudos para determinar a validade e confiabilidade do instrumento QLQ-MY20 na avaliação de QVRS em pacientes com MM no Brasil. Além de investigar a relação entre as opções de tratamento e a QVRS das pessoas que vivem com MM. Pesquisas com essa abordagem contribuirão para ampliar o conhecimento sobre as relações entre os esquemas terapêuticos adotados no tratamento do mieloma e a QVRS, fornecendo subsídios para direcionar escolhas de tratamento que proporcionem melhores resultados humanísticos, considerando as particularidades clínicas de cada um.

Diante do exposto, esta dissertação visa determinar a validade e confiabilidade do instrumento QLQ-MY20 em brasileiros com MM. Adicionalmente, tem como objetivo avaliar a relação dos diferentes esquemas terapêuticos disponíveis no Brasil e das características demográficas, socioeconômicas e clínicas com a QVRS de pacientes em tratamento de MM.

## 1.1 MIELOMA MÚLTIPLO

### *Epidemiologia, história natural e diagnóstico*

O câncer tem sido uma das principais causas de mortalidade. Em 2008, a OMS relatou que 21% das mortes no mundo foram por essa causa<sup>16</sup>. Uma estimativa mundial demonstrou que, em 2012, ocorreram 14,1 milhões de novos casos de câncer e 8,2 milhões de óbitos, sendo esses considerados prematuros, demonstrando então o impacto negativo na saúde pública<sup>17</sup>. A OMS divulgou ainda que, em 2018, a incidência acumulada de câncer no mundo foi de 20,2%, e, na América do Sul, a incidência foi de 20,56%<sup>18</sup>.

O MM é um câncer hematológico, que representa cerca de 1,8% dos novos casos de câncer. Ocupa a segunda posição, representando entre 10% a 15% das neoplasias hematológicas mais prevalentes<sup>3;17</sup>. Em 2016, houve no mundo 138.509 casos incidentes de MM, sendo a taxa padronizada por idade de 2,1 por 100.000 pessoas. Observou-se um aumento de 126% de novos casos em um período de 26 anos<sup>1</sup>.

No Brasil, os dados epidemiológicos ainda são escassos, portanto a incidência e a prevalência no país são desconhecidas, mas sabe-se que, em 2015, o MM foi responsável por 2.889 óbitos no Brasil, sendo 29% no estado de São Paulo e 11,9% em Minas Gerais<sup>19</sup>. Em 2018, estimou-se a taxa de mortalidade de MM padronizada por idade de 2,7 por 100.000 pessoas<sup>18</sup>.

O MM acomete principalmente pessoas acima de 65 anos, do sexo masculino e de descendência afro-americana. É uma neoplasia caracterizada pela proliferação de plasmócitos dentro da medula óssea<sup>3;20</sup>. O acúmulo de plasmócitos malignos na medula, denominados como células do mieloma, promove alterações fisiológicas que levam às manifestações clínicas da doença<sup>3</sup>. Tal acúmulo compromete a função normal da medula óssea, prejudicando a produção da série vermelha e desencadeando a ocorrência de anemia, uma das principais manifestações clínicas do mieloma. Além disso, ocorre destruição óssea, devido ao microambiente produzido pelas células do mieloma, que ativam os osteoclastos e inibem os osteoblastos, levando a hipercalcemia, dor óssea e fraturas, características direcionadoras do diagnóstico do MM<sup>21</sup>.

As células do mieloma também produzem uma proteína monoclonal, chamada proteína M, a qual é uma imunoglobulina ou um fragmento de imunoglobulina. As formas mais comuns são a IgG e IgA, e a menos comum é a IgE, que podem ser encontradas na corrente

sanguínea e na urina<sup>20</sup>. Uma vez que a liberação de imunoglobulinas normais está prejudicada, tem-se o comprometimento da imunidade humoral, deixando o indivíduo mais suscetível a infecções. Quando há proteína M circulante, pode ocorrer interação com outros componentes, podendo promover alterações na coagulação sanguínea, prejuízo na função renal e neuropatias<sup>3</sup>.

As causas da doença ainda não são totalmente elucidadas, sabe-se que há relação com fatores genéticos e exposição a agentes tóxicos. Mesmo sem se conhecer a causa, a evolução da doença tem sido bem descrita. Inicia-se em uma fase assintomática, classificada como Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) seguida da instalação do Mieloma Múltiplo Indolente (SMM – do inglês *Smoldering Multiple Myeloma*), que pode evoluir para fases sintomáticas, sendo então determinado o MM ativo. Para cada uma dessas fases do curso da doença, há uma definição baseada em exames laboratoriais e sintomatologia<sup>3</sup>. Na fase ativa da doença, aparecem manifestações clínicas, que requerem intervenções e tratamentos farmacológicos<sup>3; 21</sup>.

O diagnóstico do MM é estabelecido pela presença de 10% ou mais de células plasmáticas clonais na medula óssea, ou pela presença de plasmocitoma confirmada por biópsia, somada à ocorrência de pelo menos um dos eventos definidores de mieloma<sup>22</sup>. Os eventos definidores envolvem o percentual de células plasmáticas clonais na medula óssea, razão das cadeias leves de imunoglobulinas, presença de lesões focais e evidências de danos nos órgãos terminais. Essas evidências são hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas, critérios conhecidos pela sigla CRAB (do inglês: *hypercalcemia, renal failure, anemia e bone lesions*)<sup>22</sup>.

Com o início da terapia, a doença alcança o estado de remissão, promovendo um período de controle da doença. Mesmo assim existem células de mieloma e proteína M circulantes no organismo, portanto, em algum momento, ocorrerá recidiva da doença. Os manejos terapêuticos podem ser reintroduzidos, iniciando as linhas subsequentes de tratamento, mas haverá remissões e recidivas da doença, sendo o período livre de doença variável entre as pessoas. Essas variações ocorrem até o estabelecimento da recidiva refratária, estágio em que a doença não responde às opções terapêuticas disponíveis. Portanto, o MM é considerado um câncer hematológico incurável<sup>3; 23</sup>.

### *Tratamento*

O paciente será submetido aos tratamentos farmacológicos quando atender aos critérios de diagnósticos do mieloma ativo e quando houver doença sintomática estabelecida<sup>22</sup>. Atualmente há uma extensa variedade de opções terapêuticas e existe ampla discussão sobre a abordagem terapêutica mais adequada, contrapondo à adoção de estratégias agressivas com múltiplos medicamentos visando à resposta completa ao tratamento ou à adoção de abordagens sequenciais para o controle da doença, focando principalmente na qualidade de vida e na sobrevida global<sup>3; 22</sup>. Com a inserção de novas terapias medicamentosas, a sobrevida do MM melhorou significativamente nos últimos 15 anos<sup>22</sup>.

O tratamento farmacológico tem como objetivo fundamental obter a estabilização da doença, com o intuito de minimizar alterações bioquímicas e imunológicas que ocorrem com a evolução do MM e que podem comprometer a vida do paciente<sup>21; 24</sup>. Outras finalidades da farmacoterapia do MM são: i. promover cuidado paliativo, a fim de aliviar o mal-estar relacionado com a progressão da doença; ii. induzir a remissão do câncer, ou seja, retardar ou interromper o curso de progressão do mieloma<sup>3; 21</sup>. Para se alcançar esses objetivos, são realizados diferentes manejos terapêuticos que variam de acordo com as situações clínicas envolvidas.

As opções terapêuticas para MM têm crescido, com ampliação das classes terapêuticas com fármacos eficazes no tratamento da doença. Mas, os estudos atuais que investigam tratamentos para essa neoplasia têm como desafio a busca de um maior período de remissão, cuja finalidade é atingir a “cura funcional”, que é o período de remissão completa por quatro anos ou mais<sup>3</sup>.

Após o diagnóstico da doença, os pacientes são avaliados quanto à elegibilidade para realização de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH)<sup>3</sup>. O transplante tem sido um dos tratamentos mais efetivos, promovendo maior período de remissão da doença, embora não seja excluída a utilização de antineoplásicos para esses pacientes<sup>3; 24</sup>. A elegibilidade para a realização do transplante considera fatores como idade, preparo físico, genética, *performance status* e preferências pessoais do paciente e familiares. O *performance status* avalia o nível de atividade física, sintomas da doença e grau de assistência necessária, atualmente existem escalas de mensuração, como a Escala de Zubrod e/ou Karnofsky<sup>25; 26; 27</sup>.

Quando o paciente não é considerado elegível para o TACTH, o tratamento é focado no uso de medicamentos, isolados ou em associações. São amplamente utilizados esquemas

terapêuticos que compreendem um inibidor de proteassoma (ex.: bortezomibe, carfilzomibe), um imunomodulador (ex.: talidomida, lenalidomida, pomalidomida) e dexametasona, seguido de terapias de manutenção com imunomoduladores ou inibidores de proteassoma<sup>3; 23</sup>.

Ainda em pacientes não elegíveis para o TACTH, é comum o uso de melfalano, o primeiro antineoplásico descoberto para tratamento de mieloma, em associação com prednisona e talidomida. Como se trata de um medicamento alquilante e que causa dano à medula óssea, é indicado para terapia inicial somente nos casos não elegíveis ao TACTH. Contudo, apesar de ser extensamente utilizado na prática, alguns estudos têm demonstrado que a substituição do melfalano por ciclofosfamida, talidomida, ou bortezomibe pode ser mais seguro, devido às preocupações com dano celular, síndrome mielodisplásica e leucemia secundária<sup>22</sup>. No Quadro 1, encontram-se os principais medicamentos utilizados no MM, no Brasil<sup>3; 21; 23</sup>.

**Quadro 1:** Principais medicamentos, classe farmacológica e esquemas terapêuticos utilizados para tratamento do mieloma múltiplo.

<b>Medicamento</b>	<b>Classe farmacológica</b>	<b>Principais esquemas utilizados</b>
<b>Talidomida</b>	Imunomodulador	Ciclofosfamida-Talidomida-Dexametasona (CTD)
<b>Lenalidomida</b>	Imunomodulador	
<b>Bortezomibe</b>	Inibidor de Proteassoma	Bortezomibe-Talidomida-Dexametasona (VTD)
<b>Carfilzomibe</b>	Inibidor de Proteassoma	
<b>Melfalano</b>	Alquilante	Bortezomibe-Lenalidomida-Dexametasona (VRD)
<b>Ciclofosfamida</b>	Alquilante	
<b>Dexametasona</b>	Corticosteroide	Melfalano-Prednisona-Talidomida (MPT)
<b>Prednisona</b>	Corticosteroide	

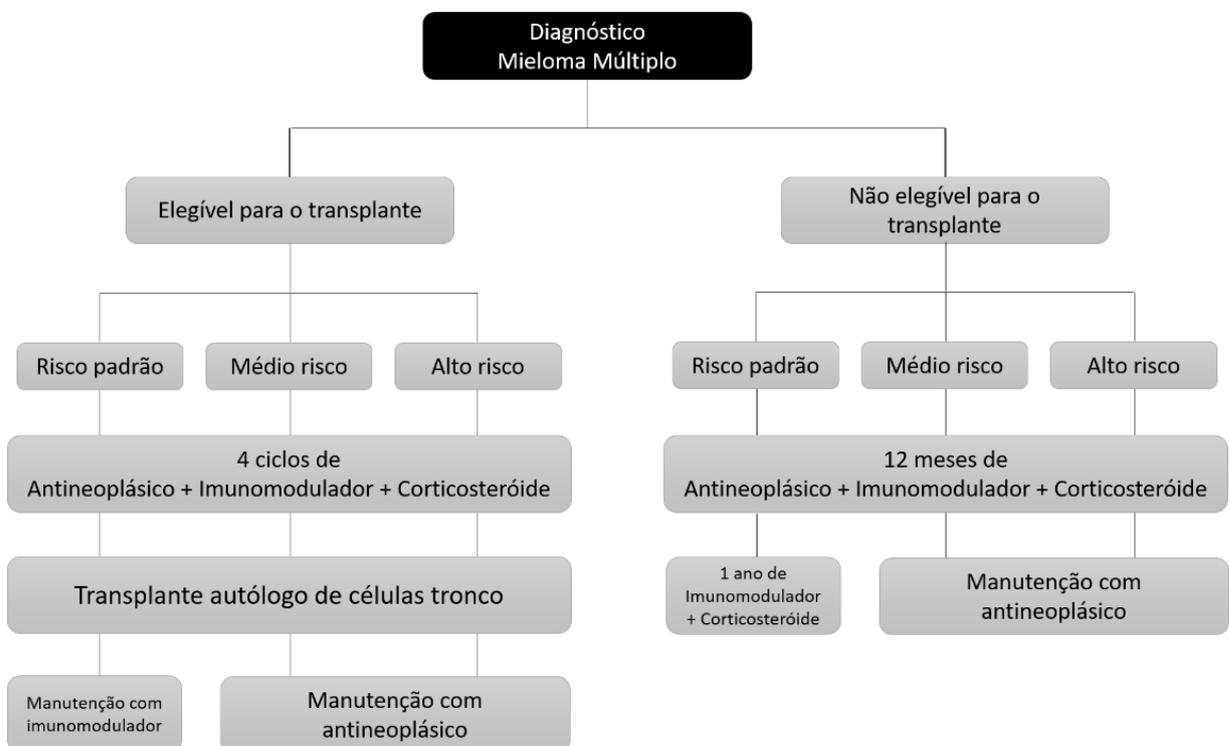
Em pacientes elegíveis para o transplante, o tratamento se inicia com a terapia de indução, que consiste em ciclos de quimioterapia com esquemas contendo um inibidor de proteassoma, imunomodulador e dexametasona, podendo variar tanto os medicamentos quanto o número de ciclos da terapia de indução<sup>21</sup>. Nessa fase, normalmente, o paciente é submetido a 3 a 4 ciclos<sup>22</sup>. A terapia de indução objetiva reduzir a carga da doença e coletar as células do paciente para TACTH em um estágio com menor expressividade da neoplasia<sup>3</sup>.

Após a coleta de células para o TACTH dos pacientes, podem ser empregadas duas abordagens terapêuticas. A primeira consiste em retomar a terapia de indução, completar ciclos de tratamento até redução da doença em níveis com respostas consideradas satisfatórias, contexto em que as células coletadas são preservadas para realização do TACTH até ocorrer a primeira recidiva. A segunda consiste em submeter diretamente o paciente ao TACTH, depois

continuar a terapia na etapa chamada consolidação<sup>22</sup>. A Figura 1 resume o tratamento do mieloma de acordo com a elegibilidade para o transplante autólogo<sup>3: 21; 22</sup>.

Nos últimos anos, os anticorpos monoclonais, como o daratumumabe, têm sido empregados no tratamento do MM<sup>22</sup>. A inserção dessa classe tem como objetivo a atuação em antígenos da superfície celular das células neoplásicas, modulando componentes da medula óssea, o que resulta na neutralização de fatores de crescimento, inibição de angiogênese e aumento da resposta imune antitumoral. Entretanto, é importante destacar que não foram demonstrados benefícios do uso isolado dos anticorpos monoclonais, devendo ser esses combinados com outros medicamentos já utilizados no tratamento do MM<sup>28</sup>.

**Figura 1:** Fluxograma básico para condutas de tratamento para o mieloma múltiplo.



Fonte: RAO E PICK, 2011 (adaptado).

Além das opções de tratamento direcionadas para as células do câncer, a conduta terapêutica do mieloma considera os prejuízos funcionais decorrentes da progressão da doença. O tratamento do mieloma também compreende a chamada terapia de suporte, que consiste na utilização de medicamentos que controlem as manifestações clínicas, tais como dor, infecções, anemia e demais prejuízos funcionais<sup>3</sup>.

### *Disponibilidade de medicamentos para tratamento de mieloma múltiplo no Brasil*

No Brasil, a Portaria 708, de 6 de agosto de 2015, aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas (DDT) do MM<sup>23</sup>. Apesar de existirem diretrizes internacionais que norteiam o tratamento do MM, as DDT vigentes no país não padronizaram a sequência ideal de seleção de esquemas terapêuticos. Inclusive a sistemática de financiamento do tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde (SUS) permite flexibilidade na seleção da conduta terapêutica pelo serviço próprio ou conveniado<sup>29</sup>.

Dentre os medicamentos para o tratamento do MM, constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) somente ciclofosfamida, talidomida e os corticosteroides<sup>30</sup>. Esses medicamentos são utilizados na primeira linha de tratamento considerando a elegibilidade para o TACTH e, muitas vezes, quando há recidiva da doença, o mesmo esquema terapêutico é empregado<sup>23</sup>. A lenalidomida foi recentemente registrada no Brasil com indicação para tratamento do MM e, assim como o bortezomibe, não faz parte da RENAME<sup>30;31</sup>. A pomalidomida, novo fármaco da classe de imunomoduladores, e os inibidores da histona desacetilase (panobinostat) disponíveis no exterior para tratamento do MM ainda não foram registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)<sup>22; 32</sup>. Os novos inibidores de proteassoma (carfilzomibe e ixazomibe) e os anticorpos monoclonais (daratumunabe e elotuzumabe) já estão aprovados no país.

Para os pacientes atendidos no SUS, o acesso aos medicamentos varia de acordo com a disponibilização do serviço vinculado, pois a política que garante serviços oncológicos pelo SUS financia o serviço por meio de ressarcimento de autorizações de procedimentos com um valor estipulado<sup>29</sup>. Ainda por meio do SUS, existem os processos de judicialização para fornecer medicamentos não disponibilizados prontamente e que são considerados necessários para casos específicos<sup>29</sup>.

## 1.2 QUALIDADE DE VIDA

### *Histórico e Conceito*

O termo qualidade de vida (QV) tem sido muito empregado em uma grande variedade de estudos, desde aqueles que abordam questões sociais e econômicas, até aqueles relacionados ao âmbito da medicina, saúde e estilos de vida<sup>33</sup>. No entanto, a literatura demonstra que não há um consenso na definição de QV, sendo muitas vezes utilizado abordando diferentes critérios<sup>34</sup>. Por se tratar de um contexto diversificado e complexo, a QV tem um aspecto multidimensional, em que são considerados fatores relacionados à economia, ao estilo de vida, ao ambiente e à cultura, e todos convergem para o bem-estar do indivíduo<sup>33; 34; 35</sup>.

Inicialmente a QV foi abordada em um contexto social e político, fazendo referência ao desenvolvimento da economia, condições de trabalho e crescimento da população<sup>36</sup>. No entanto, observou-se que a QV não era simplesmente mensurável com indicadores econômicos, uma vez que indivíduos em uma mesma situação poderiam apresentar percepções diferentes de QV<sup>36</sup>.

Percebe-se então que a QV envolve questões diversificadas para seu entendimento. Portanto, não pode ser mensurada apenas por um indicador ou algum julgamento clínico, mas sim por percepção individual<sup>33; 36</sup>. Dessa maneira, trata-se de um conceito dinâmico, envolvendo as vivências e o tempo em que ocorrem<sup>34</sup>. Ainda que não haja um consenso de definição para QV, há o entendimento comum de três componentes essenciais nas diferentes concepções abordadas, sendo eles a multidimensionalidade, a presença de dimensões positivas e negativas e, por fim, aspectos objetivos e subjetivos<sup>37</sup>.

O componente multidimensionalidade está relacionado com as dimensões mínimas para se avaliar a QV, que é a percepção do indivíduo em relação ao seu estado físico, psicológico e social<sup>37; 38</sup>. Alguns autores inserem ainda nesse contexto as atividades usuais e trabalho, que podem ser entendidos como dimensão social. Há ainda, considerando as diferentes culturas, a dimensão espiritual<sup>38</sup>. As dimensões positivas relacionam-se com a avaliação de questões como independência, mobilidade e felicidade, enquanto que as negativas se referem a sentimentos negativos, dor, cansaço e dependência de medicamentos, por exemplo<sup>38</sup>.

O aspecto objetivo para a percepção de QV se relaciona com questões materiais, consumo e utilização de recursos, habitação, alimentação, trabalho. Portanto, são aspectos mais

fáceis de serem mensurados, já que não há uma interpretação pessoal para os fatores que os definem<sup>34; 38</sup>.

Os aspectos subjetivos se relacionam com a satisfação do indivíduo mediante os fatores e situações nas quais ele está envolvido. Para essa avaliação, é necessário direcionar questionamentos, os quais podem ser globais (ex.: Você dorme bem?) ou específicos (ex.: O quão satisfeito você está com o seu sono?). O grupo da OMS que estuda QV (*World Health Organization Quality of Life - WHOQOL*) realiza a separação entre aspectos objetivos e subjetivos, mas, no que se refere à mensuração, defende que as avaliações com questionamentos globais são as que realmente demonstram a QV dos indivíduos<sup>38</sup>.

Com essa abordagem, alguns estudos demonstraram que fatores relacionados com a QV, desde aspectos sociais até financeiros, apresentavam grande impacto na mortalidade de pacientes com doenças como câncer, sugerindo então que a QV seja um dos determinantes em resultados clínicos<sup>39</sup>. Com isso, a QV passou a ser um dos desfechos importantes em estudos clínicos, considerando então parâmetros mais amplos do que apenas a diminuição das taxas de morbi-mortalidade<sup>36</sup>. A QV pode ser descrita como um *Patient Reported Outcomes* (PRO) que utiliza o relato das pessoas vivendo com uma doença para compreender o impacto de intervenções nas condições de saúde<sup>5</sup>.

O termo QV tem sido abordado com diversas definições. Contudo, a definição deve ser abordada com cautela, uma vez que se trata de um contexto multidisciplinar, e os diferentes aspectos envolvidos se complementam. Dessa forma, entende-se a necessidade de considerar aspectos biológicos, culturais e históricos para abordar a QV<sup>34; 40</sup>. Combinar estudos das ciências humanas e biológicas para conhecer a QV tem como objetivo conhecer fatores além de sintomatologias, indicadores de morbimortalidade e expectativa de vida. Busca-se por humanização na promoção da saúde, com intuito de não só acrescentar “anos às vidas” dos indivíduos, mas também acrescentar “vida aos anos”<sup>37</sup>.

Tendo tais questões em vista, a OMS propõe a definição de qualidade de vida como “a percepção do indivíduos de sua posição na vida no contexto da cultura e sistemas de valores em que vivem e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”<sup>38</sup>. Trata-se então de um conceito amplo, considerando aspectos da saúde física, estado psicológico, independência, relações, crenças e meio ambiente, ou seja, contempla os componentes essenciais para avaliação da QV<sup>38</sup>.

### *Qualidade de vida relacionada à saúde*

Os termos QV e QVRS não são equivalentes<sup>41</sup>. O primeiro termo geralmente considera todo o contexto da vida do indivíduo, como aspectos biológicos, psicológicos, interpessoal, cultural, social e econômico. Já o segundo termo se relaciona com a qualidade da vida do indivíduo enquanto é afetada por questões como doenças, tratamentos e acidentes<sup>42</sup>. A agência reguladora americana *Food and Drug Administration* (FDA) conceituou a QVRS como “a percepção geral do paciente sobre o efeito da doença e do tratamento nos aspectos físicos, psicológicos e sociais da vida”<sup>43</sup>.

O conceito QVRS surgiu a partir da multidimensionalidade envolvida no termo QV<sup>35</sup>. Como a abordagem em QV envolve prioritariamente aspectos de renda, liberdade e ambiente, percebe-se que desconsidera a saúde. Entretanto, caso algum desses fatores seja inviabilizado, há impacto diretamente na saúde<sup>41</sup>. Nesse sentido, tanto as alterações sociais no perfil da população mundial, quanto o aumento da prevalência de doenças crônicas, são indicativos da importância da avaliação de QVRS.

Alguns estudos demonstraram que a avaliação da sobrevida de pacientes convivendo com câncer, a partir dos escores de QVRS, obteve resultados mais seguros do que quando a avaliação foi realizada considerando variáveis sociodemográficas (ex.: idade) ou clínicas (ex.: estágio da doença)<sup>39</sup>. Além de os resultados de QVRS refletirem de forma mais fidedigna a sobrevida global, eles refletem também que, quando os fatores que interferem negativamente na QVRS são minimizados, os resultados clínicos também são melhores<sup>39; 44</sup>.

Nesse contexto, um estudo realizado com dados de aproximadamente 1.600 pacientes com câncer de mama, por um período de quase 13 anos, demonstrou que baixos níveis de sinais e/ou sintomas que alteram a QVRS de indivíduos, tais como fadiga, funções física, aspecto emocional e outros, refletiam em uma maior sobrevida e tempo livre de recidiva da doença, o que abordaram como “maior resistência ao câncer”<sup>45</sup>. Portanto, a QVRS deve ser regularmente incorporada no cuidado ao indivíduo, pois intervenções que melhoram a QVRS possibilitam a obtenção de melhores desfechos clínicos<sup>39</sup>.

### *Formas de avaliação e tipos de instrumentos*

A QVRS é um importante PRO abordado em estudos clínicos, e sua mensuração deve utilizar medidas apropriadas. Dessa forma, acompanhando o aumento de estudos que avaliam

a QVRS, observa-se também uma maior disponibilidade de instrumentos de avaliação, que passaram a ser denominados *Patient-reported Outcome Measures - PROM*<sup>8</sup>.

PROM são instrumentos elaborados para capturar a percepção do paciente sobre um desfecho relacionado à saúde<sup>8</sup>. O avanço no desenvolvimento desses instrumentos tem como objetivo torná-los aplicáveis ao grupo populacional a ser estudado e obter resultados que reflitam a real QVRS<sup>33</sup>. Basicamente, existem dois tipos de instrumentos de mensuração da QVRS, os genéricos e os específicos<sup>33</sup>.

Os instrumentos de caráter genérico procuram englobar todos os aspectos relacionados com a saúde e avaliam o impacto de uma doença sobre o indivíduo (são multidimensionais). Como apresentam perfil amplo, podem ser aplicados para estudar uma população diversificada, comparar doenças distintas e também grupos com características semelhantes, como pessoas com uma mesma doença<sup>46</sup>. Embora tais instrumentos possibilitem a comparação de QV entre indivíduos sadios e doentes, ou entre pessoas de um grupo que compartilhem alguma característica, mas vivem em contexto social distinto, eles não são sensíveis para particularidades da QV em condições específicas<sup>33</sup>.

Os instrumentos específicos também são multidimensionais, porém avaliam de maneira individual especificidades da QVRS em situações particulares (doença específica). Abordam com maior detalhe alterações e aspectos relacionados com o grupo escolhido para a avaliação<sup>46</sup>. Uma vez que avalia particularidades que se relacionam com determinada situação, tem como ponto negativo a dificuldade em validar as características do instrumento<sup>33</sup>. Para a avaliação de QVRS mais segura e obtenção de dados mais fidedignos, é indicado que sejam aplicados os dois tipos de instrumentos durante a realização de estudos<sup>33; 46</sup>.

Uma vez que tais instrumentos são criados em diversos países, em suas línguas nativas e baseados na própria cultura, para posterior tradução e replicação em demais populações, são alvo de críticas em relação às particularidades culturais de cada região<sup>46</sup>. Nesse sentido, o grupo que estuda a QV da OMS (WHOQOL) se motivou a elaborar, na década de 1990, um instrumento de caráter transcultural para avaliação global de QV, o WHOQOL-100<sup>38; 46</sup>. Posteriormente foi desenvolvido o WHOQOL-BREF, uma versão reduzida do WHOQOL-100, que, com o menor número de perguntas, apresentou-se mais viável para estudos que exigiam avaliação da QV mais breve<sup>47</sup>.

Há também outros instrumentos amplamente utilizados, como o denominado SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-Item Short Form*), que também conta com uma versão reduzida, o SF-12 (*12-Item Short-Form Health Survey*). Estes são capazes de avaliar populações gerais ou grupos de doenças específicas, e permitem inquéritos populacionais, pois tratam de instrumentos curtos e de fácil compreensão. Foram traduzidos e validados para vários países, inclusive para o Brasil<sup>35; 48</sup>. Como os resultados obtidos por instrumentos genéricos não podem ser extrapolados para avaliações específicas, existem instrumentos de avaliação de QVRS específicos para cada doença, como os direcionados para diabetes, pessoas infectadas pelo vírus HIV, diferentes tipos de câncer, tais como câncer de mama e mieloma múltiplo<sup>12; 46; 49</sup>.

No contexto do câncer, a *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), criou em 1987 uma primeira versão do instrumento para avaliação da QVRS em pessoas diagnosticadas com algum tipo de câncer, o QLQ-C36 (*Quality of Life Questionnaire of Cancer Patients-36*), projetado para ser multidimensional, característico para câncer, de fácil aplicação e transcultural<sup>11; 50</sup>. Porém, após avaliações contínuas das propriedades psicométricas, foi observado que algumas questões estavam pouco informativas, atualizando então o instrumento para versões seguintes, o QLQ-C30, constituído por 30 itens e amplamente utilizado nos dias atuais<sup>11; 51</sup>. É importante ressaltar que, apesar de este instrumento ser direcionado para um grupo (pacientes com câncer), é um instrumento genérico, pois não faz a distinção das particularidades de cada tipo de câncer.

Em busca de avaliações completas, a EORTC também desenvolveu instrumentos específicos para os diferentes tipos de câncer, com o objetivo complementar o QLQ-C30 e obter resultados mais próximos da realidade de cada câncer. Um desses instrumentos específicos é o QLQ-MY20 (*Quality of Life Questionnaire of Multiple Myeloma-20*), adaptado em 2007, para complementar a avaliação da QVRS de pessoas com mieloma múltiplo com 20 itens específicos<sup>10; 12</sup>.

Inicialmente, esse instrumento foi elaborado contendo 24 itens (QLQ-MY24), porém, com estudos de validação subsequentes, foi observado que uma das escalas (suporte social) não demonstrou um bom poder de discriminação para a população estudada<sup>12</sup>. Dessa forma, os itens que compreendiam a escala foram excluídos, e o instrumento obteve resultados satisfatórios de validade e confiabilidade, concluindo com a atualização do instrumento para a versão atual QLQ-MY20<sup>12</sup>.

Considera-se um bom instrumento de avaliação de QVRS aquele que considere amplamente a situação do indivíduo, suas experiências e expectativas, a fim de obter resultados fidedignos, os quais podem representar realmente a QV das pessoas<sup>39; 41</sup>. Nesse sentido, um bom instrumento de avaliação de QVRS deve ser: adequado ao problema de saúde a ser avaliado, válido (medir corretamente as características pretendidas), preciso, sensível (capaz de identificar alterações tanto entre indivíduos, quanto em um mesmo indivíduo avaliado em tempos distintos), baseado em dados do próprio grupo estudado e aceito pelos envolvidos em sua utilização (doentes, profissionais e investigadores)<sup>36</sup>.

### *Qualidade de Vida Relacionada à Saúde no Mieloma Múltiplo*

O maior conhecimento sobre o mieloma e avanço do tratamento desse tipo de câncer têm contribuído para a diminuição da mortalidade desse subgrupo populacional<sup>52</sup>. Antes da inserção das terapias atualmente disponíveis, nas décadas de 1950 e 1960, os indivíduos diagnosticados com mieloma tinham uma sobrevida de alguns meses ou até um ano<sup>3; 53</sup>.

Com o avanço das tecnologias para diagnóstico e tratamento do mieloma, nas últimas três décadas, principalmente, observou-se aumento na expectativa de vida, tanto em indivíduos jovens quanto idosos, o tempo de sobrevida passou a ser estimado em, aproximadamente, dez anos<sup>25; 52</sup>. Dessa forma, o mieloma passa a assumir um perfil de doença crônica, resultando em aumento da prevalência desse câncer hematológico.

Nesse contexto, uma vez que se trata de uma doença que acomete principalmente indivíduos idosos, possivelmente com outras doenças crônicas já estabelecidas, com necessidade de uso contínuo de medicamentos e alteração em seu ciclo social, a QVRS desses indivíduos passa a ser um importante desfecho ao se avaliar a sobrevida. Em um estudo que abordou a carga global de MM, identificou-se que, em 2016, essa neoplasia foi responsável por 2,1 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade, indicador conhecido como DALYs (do inglês *Disability-Adjusted Life-Year*), o que representa 30,5 DALYs por 100.000 pessoas-ano<sup>1</sup>.

Alguns estudos demonstraram que o estágio da doença, os sintomas decorrentes da progressão e as reações adversas decorrentes dos antineoplásicos estão relacionados com o baixo estado de saúde global e, ainda, com a diminuição das funcionalidades físicas e sociais do indivíduo<sup>54</sup>.

Nesse sentido, entende-se como uma importante estratégia na conduta do mieloma o controle de fatores que refletem na QVRS desses pacientes, tais como dor, fadiga e mobilidade,

sejam eles relacionados com toxicidade, reações adversas a medicamentos, ou manifestações clínicas da própria doença<sup>55</sup>. Isso devido ao fato de que, com o aumento da sobrevivência global desses pacientes e o convívio com a patologia, o estado de saúde reflete na percepção da QVRS<sup>39</sup>.

Os estudos atuais que contemplam a QVRS em pacientes com mieloma abordam principalmente fatores relacionados à própria progressão da doença<sup>54; 55; 56</sup>. Ainda que alguns estudos abordem questões específicas que podem ter maior impacto na QVRS, como sintomas, comorbidades, tempo de diagnóstico, linha de tratamento, realização de TACTH, inserção de um novo medicamento na terapia e outros, eles não focam em comparar os esquemas terapêuticos utilizados na prática<sup>14; 55; 57</sup>.

Dentre os estudos que contemplaram as alternativas terapêuticas para o mieloma, um estudo clínico avaliou a QVRS dos pacientes submetidos ao tratamento com lenalidomida e dexametasona, utilizando como ferramenta de avaliação instrumentos genéricos para QVRS (QLQ-C30 e o *EuroQol Five Dimensions* - EQ-5D) em combinação com um específico para o MM (QLQ-MY20), desde o diagnóstico até 18 meses após início do tratamento. Concluiu-se que a QVRS desses pacientes foi superior ou se manteve estável durante o tratamento<sup>15</sup>.

Apesar de os estudos avaliarem de forma geral a QVRS do MM, é pouco observada na literatura a comparação entre esquemas terapêuticos utilizados na prática, sobretudo entre os medicamentos que compreendem o arsenal disponibilizado no Brasil<sup>58</sup>. Nesse sentido, não é prudente extrapolar a interpretação dos achados para todos os demais esquemas terapêuticos utilizados.

Além disso, recentemente, foi publicada uma revisão que analisou a metodologia empregada para a avaliação da QVRS em pacientes com MM, em que se observou que o conhecimento sobre QVRS nos pacientes de MM não é bem consolidado, devido à alta taxa de não resposta dos questionários, comprometendo então a aplicação desses resultados na prática clínica<sup>58</sup>. Portanto, observa-se a necessidade de avaliação mais fidedigna da QVRS desses pacientes, considerando demais fatores que podem estar relacionados os escores obtidos.

### 1.3 PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS DE INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO EM SAÚDE

O uso de instrumentos de avaliação em diversos aspectos na área da saúde é importante para vários aspectos, como os avanços em diagnósticos e escalas de classificações de gravidade de condições clínicas<sup>9</sup>. Atualmente, como os estudos de avaliação clínica têm tido os PRO como um dos principais desfechos de interesse, há ampla variedade de instrumentos para mensurar aspectos como dor, adesão ao tratamento e QVRS<sup>5</sup>.

A elaboração de instrumentos de medida é complexa e deve seguir conceitos determinados<sup>59</sup>. A psicometria é um campo de estudo da psicologia que envolve teorias de medição. Portanto, os métodos psicométricos estão cada vez mais aplicados em estudos de avaliação em saúde<sup>9</sup>.

Os instrumentos de avaliação são elaborados para conseguir mensurar um construto, que é algo subjetivo sem possibilidade de observar diretamente. Portanto, a forma que o instrumento busca conhecer esse construto é a partir de comportamentos que expressem o construto que se deseja medir<sup>59</sup>. Um exemplo de construto seria a ansiedade e, para conseguir mensurar o nível de ansiedade de alguém, avaliam-se os comportamentos do indivíduo. No contexto de estudos em saúde, pode-se entender que os PRO compreendem os construtos, como exemplos têm-se a QVRS, a adesão ao tratamento, a satisfação com o serviço de saúde e outros<sup>9</sup>.

Para a elaboração de instrumentos, uma vez definido o PRO que se deseja medir, identifica-se o que a teoria conhece sobre esse PRO e quais seriam as características importantes para medi-lo<sup>9; 59</sup>. Após todas as etapas de construção de um instrumento, deve-se realizar as etapas que irão validar e normatizar o produto<sup>59</sup>.

A validade de um instrumento é definida pelo grau em que o instrumento mede adequadamente o construto que ele se propõe a medir. Geralmente, é dividida em três propriedades de medição, sendo elas a validade de conteúdo, de construto e de critério. A validade de conteúdo observa o quanto o conteúdo abordado no instrumento reflete adequadamente o construto a ser medido<sup>9; 60</sup>.

A validade de construto avalia o quanto o resultado obtido (escore) é consistente com a hipótese, tendo como base o que já se conhece do construto. Um exemplo de aspecto que se pode avaliar nessa propriedade é a validade transcultural, em que se observa se o resultado

obtido é consistente com o instrumento original<sup>9; 60</sup>. Já a validade de critério é utilizada quando já existe um padrão ouro e observa-se a concordância entre os instrumentos<sup>9</sup>.

Outro fator importante para os instrumentos de medidas é o quanto eles são confiáveis<sup>9</sup>. Dessa maneira, trata-se de avaliação do grau em que a medida está livre de erros de medição<sup>60</sup>. Portanto, a confiabilidade avalia o quanto os resultados obtidos (escores) mudam em relação a medidas repetidas. Propriedades como consistência interna, reprodutibilidade temporal (por meio de teste-reteste) e avaliações entre avaliadores e respondentes variados são empregadas para avaliar a confiabilidade de um instrumento<sup>9; 60</sup>.

Esses instrumentos estão em constante desenvolvimento, porém a elaboração de novos instrumentos é muito complexa. Dessa forma, é indicado o uso de instrumentos previamente elaborados para a avaliação de interesse, inclusive para evitar uma variedade muito ampla de instrumentos que às vezes não contam com validade e confiabilidade satisfatórias<sup>9; 61</sup>.

Nesse contexto, entende-se que podem ser utilizados instrumentos construídos em outros países e em diferentes culturas, mas, nessa situação, é importante realizar etapas de tradução, adaptação cultural e validação do instrumento para o grupo populacional que se pretende estudar. Isso devido à importância de garantir que as características relacionadas ao construto do instrumento original sejam preservadas no instrumento adaptado<sup>9; 59; 62</sup>.

#### *O Instrumento QLQ-MY20*

O grupo EORTC, em busca de entender melhor a QVRS de pessoas que vivem com câncer, desenvolveu um instrumento de caráter geral, o QLQ-C30, que passou por uma série de avaliações até chegar ao instrumento que é amplamente utilizado atualmente<sup>11</sup>. Observou-se também necessidade de entender a QVRS desses pacientes de acordo com as particularidades de cada tipo de câncer. Portanto, foram desenvolvidos outros instrumentos de caráter específico, para complementar a avaliação do QLQ-C30, como o módulo QLQ-MY20 para o MM<sup>12; 33</sup>.

O instrumento desenvolvido para o MM iniciou em uma versão com 24 itens, esses divididos em quatro escalas (sintomas da doença, efeitos colaterais ao tratamento, suporte social e perspectiva futura). Desenvolvidos a partir de levantamentos de relatos de pacientes, de especialistas da área e por testes, o que é adequado em etapas iniciais para definição de características para ser avaliada por meio do instrumento proposto<sup>63</sup>. Em análises contínuas de validação, observou-se que os itens da escala de suporte social não forneciam informações muito significativas. Portanto, a escala foi excluída do instrumento, e o instrumento foi

finalizado com a versão QLQ-MY20, a qual conta com itens que realmente demonstraram aspectos da QVRS desses pacientes<sup>12; 63</sup>.

Uma vez que o grupo EORTC desenvolveu os instrumentos aplicando em diferentes países, eles são considerados transculturais, ou seja, são passíveis de aplicação em diferentes culturas. Além disso, o grupo também realizou a tradução dos instrumentos elaborados, seguindo protocolo estabelecido pelo EORTC. No protocolo, é definido que a tradução deve ser por nativos do novo idioma, seguido de tradução reversa para a língua do instrumento original, também por nativo da língua e, por fim, deve-se aplicar o instrumento em pacientes nativos do idioma traduzido<sup>64; 65</sup>.

Alguns países, como o Irã, não contam com o instrumentos em sua língua de origem, fazendo-se necessário traduzir e validar o instrumento para utilização no país<sup>66</sup>. Outros países, como México, Grécia e Portugal, contavam com as versões do instrumento em suas línguas de origem já disponibilizadas pelo EORTC, porém não havia na literatura análises de validação para o país. Dessa forma, grupos de pesquisa desses países realizaram as etapas de validade e confiabilidade do instrumento específico para o MM<sup>67; 68; 69</sup>.

A tradução para o português do Brasil está disponível para os instrumentos QLQ-C30 e QLQ-MY20. Contudo, a validação do instrumento específico para avaliação de QVRS em pacientes brasileiros com MM (QLQ-MY20) ainda não foi realizada, somente a do instrumento genérico (QLQ-C30)<sup>70; 71</sup>.

## **2 OBJETIVOS**

### *OBJETIVO GERAL*

Realizar as etapas de validade e confiabilidade do instrumento QLQ-MY20 para pacientes brasileiros e avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com mieloma múltiplo.

### *OBJETIVOS ESPECÍFICOS*

- Descrever o perfil dos escores das escalas dos instrumentos QLQ-C30 e QLQ-MY20 na população estudada;
- Descrever as características demográficas, socioeconômicas, clínicas e relacionadas ao uso de medicamentos em pacientes com mieloma múltiplo;
- Verificar a associação entre variáveis demográficas, socioeconômicas, clínicas, uso de diferentes esquemas terapêuticos para tratamento do mieloma múltiplo e a QVRS.

### 3 METODOLOGIA

O presente estudo integra o projeto de pesquisa “Eventos adversos, adesão ao tratamento e qualidade de vida de pacientes com mieloma múltiplo”. O estudo incluiu pacientes diagnosticados com MM que tenham sido submetidos a tratamento medicamentoso em serviços de saúde da rede pública e privada de Belo Horizonte, Minas Gerais. Os serviços de saúde participantes do estudo compreenderam dois hospitais públicos, sendo um de ensino, os quais são credenciados como Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), e uma clínica particular de onco-hematologia.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) (CAAE 05400818.3.0000.5149 e 05400818.3.3004.5119 - Anexo A). Toda a pesquisa foi conduzida seguindo a Resolução 466/12, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos.

Os dados foram coletados somente após assinatura do participante (ou responsável) do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - Apêndice A). A confidencialidade das informações obtidas foi garantida por meio da identificação dos participantes por códigos, impedindo que nenhuma informação pessoal fosse ligada aos dados coletados e por meio da divulgação dos dados do estudo de forma agrupada. Os arquivos de bancos de dados foram protegidos por senha com acesso restrito aos pesquisadores.

#### *Período, local e população de estudo*

Trata-se de um estudo metodológico transversal, realizado no período de abril de 2019 a fevereiro de 2020 na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais. Consideraram-se pacientes elegíveis para o estudo aqueles com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados com MM, em acompanhamento nos centros participantes do estudo e que estivessem aptos para responder às perguntas da entrevista. Os pacientes elegíveis foram convidados para participar do estudo, momento em que houve esclarecimento dos objetivos do estudo e apresentação do TCLE. Aqueles que concordaram em participar voluntariamente do estudo assinaram o TCLE.

A população do estudo foi definida a partir da amostra de participantes calculada para o projeto de pesquisa supramencionado. A “regra do número de eventos por variável - *events per predictor variable* (EPV = nº de eventos/nº de variáveis explicativas)” foi utilizada como

referência para a obtenção do número de pacientes a serem incluídos no estudo, o que resultou em uma amostra de 200 a 285 pacientes<sup>72</sup>. Assumindo-se EPV = 10 como adequado para modelos de riscos proporcionais de Cox e considerando um número de variáveis de exposição igual a dez (excluindo variáveis potencialmente correlacionadas) e a incidência de neuropatia periférica (desfecho principal do estudo) de 35% a 50%<sup>73</sup>.

### *Coleta de dados*

Após a assinatura do TCLE, o participante foi convidado a responder um questionário elaborado pelos pesquisadores, o qual foi previamente testado em estudo piloto (Apêndice B), e os instrumentos EORTC QLQ-C30 e QLQ-MY20 (Anexos B e C), por meio de entrevista face a face com entrevistador previamente treinado pela equipe do projeto de pesquisa. O entrevistador foi orientado a realizar a leitura das perguntas exatamente como construídas e a apresentar as opções de respostas para o participante.

Para uniformizar os procedimentos de aplicação dos questionários e instrumentos, foi realizado um estudo piloto. As entrevistas face a face foram realizadas com auxílio do programa *Questionnaire Development System* (QDS, versão 2.6.1.1). Após todas as entrevistas, o banco de dados foi exportado para o programa Microsoft Excel® e pacotes estatísticos para realização das análises.

Para complementar as informações obtidas na entrevista face a face, foram coletados dados em prontuários médicos de todos os participantes, utilizando como ferramenta um formulário elaborado pelos pesquisadores (Apêndice C).

### *Instrumentos utilizados*

1. Questionário para coleta de dados em entrevistas e formulário para coleta de dados em prontuários médicos (Apêndice B e C)

Elaborados para a coleta de informações demográficas, socioeconômicas, clínicas e relacionadas ao uso de medicamentos, além disso há campo para identificação do paciente, data de nascimento e local do tratamento. O formulário foi elaborado para coleta de dados em prontuários médicos e contém campos para obtenção de dados relacionados ao estadiamento clínico da doença, comorbidades, linhas de tratamentos, eventos adversos e exames laboratoriais.

## 2. Instrumentos de avaliação de qualidade de vida - QLQ-C30 e QLQ-MY20 (Anexo B e C)

Os questionários elaborados pela *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30 (versão 3.0) e QLQ-MY20 foram utilizados para obtenção de escores de QVRS<sup>11;12</sup>. O grupo EORTC concedeu autorização (Anexo D) para os pesquisadores utilizarem os instrumentos e houve isenção de *copyright* por se tratar de pesquisa em âmbito acadêmico.

- QLQ-C30

O QLQ-C30 é um instrumento de caráter geral para avaliação da qualidade de vida em pacientes com câncer. O instrumento foi desenvolvido pelo grupo EORTC e posteriormente traduzido para o português do Brasil conforme o protocolo de tradução do próprio grupo. Tal protocolo envolve a tradução e tradução reversa por nativos da língua portuguesa e inglesa. O QLQ-C30 foi validado para pacientes oncológicos brasileiros e já foi aplicado em pacientes com mieloma múltiplo<sup>13;74</sup>.

Esse instrumento tem um total de 30 itens, divididos em 3 domínios principais (Escala/Itens de sintomas, escalas funcionais e status global de saúde/QV). Os itens 1 ao 28 têm 4 opções de respostas, sendo elas: 1. Não; 2. Pouco; 3. Moderadamente; e 4. Muito. Já os itens 29 e 30 têm como opção de resposta uma escala do tipo *likert* com pontuação de 1 até 7, em que 1 representa a pior resposta (péssimo), e 7 representa a melhor resposta (ótimo).

- QLQ-MY20

O QLQ-MY20 é o módulo específico para pacientes diagnosticados com o MM, também elaborado pelo grupo EORTC para ser utilizado juntamente com o QLQ-C30, pois trata-se de um instrumento específico que complementa o geral.

Esse instrumento tem 20 itens, divididos em dois domínios com duas escalas de avaliação em cada um deles. O primeiro domínio é o das escalas de sintomas, em que se avaliam sintomas da doença (itens 31 ao 36) e os efeitos colaterais ao tratamento (itens 37 ao 46). O segundo domínio é de escalas funcionais, avaliando a imagem corporal (item único 47) e as

perspectivas futuras (itens 48 ao 50). Nesse módulo as opções de respostas também são 1. Não; 2. Pouco; 3. Moderadamente; e 4. Muito.

O grupo EORTC disponibiliza o instrumento QLQ-MY20 na versão traduzida para o português do Brasil, no entanto, ainda não possui avaliações das propriedades psicométricas para pacientes brasileiros. As etapas de tradução seguiram o processo padronizado segundo o manual EORTC<sup>50; 65</sup>.

#### *Definição das variáveis*

- Escores das escalas de QVRS: os escores obtidos por meio das escalas dos instrumentos QLQ-C30 e QLQ-MY20 dos pacientes em tratamento para MM são variáveis quantitativas discretas que variam de 0 a 100 pontos.

- Características demográficas e socioeconômicas: sexo, idade, cor da pele, estado civil, escolaridade, renda familiar e ocupação. Todas são variáveis categóricas, inclusive a renda familiar que será apresentada em grupos.

- Clínicas: presença de comorbidades, estadiamento clínico (ISS – *International Staging System*), data de diagnóstico do MM e queixa de sintomas. Também serão apresentadas como variáveis categóricas, uma vez que foram agrupadas. As comorbidades serão avaliadas como multimorbidade, definida como a presença simultânea de duas ou mais doenças crônicas<sup>75</sup>.

- Relacionadas ao uso de medicamentos: esquema de terapia antineoplásica para o tratamento de MM, data do início do tratamento, outros medicamentos de uso contínuo e eventos adversos aos medicamentos. Caracterizam-se como variáveis categóricas, e a quantidade de medicamentos de uso contínuo será agrupada em presença de polifarmácia ou não, considerando polifarmácia o uso contínuo e simultâneo de cinco ou mais medicamentos<sup>76</sup>.

#### *Obtenção do escore de QVRS*

Ao disponibilizar os instrumentos para uso, o grupo EORTC disponibiliza também os manuais para direcionamento dos cálculos para obtenção dos escores. O objetivo primordial é garantir que o uso do instrumento e a obtenção dos escores sejam padronizados, favorecendo a obtenção de resultados fidedignos.

Para realização dos cálculos, utiliza-se a pontuação obtida na entrevista, de acordo com as opções de respostas codificadas de um a quatro. O primeiro passo foi estimar a pontuação média por cada escala, sendo essa considerada a pontuação bruta (*Raw Score - RS*). O segundo

passo foi utilizar uma transformação linear para padronizar a pontuação bruta em um intervalo de 0 a 100 pontos<sup>12; 50</sup>.

O RS é calculado com os itens de cada escala da avaliação. Utilizando como exemplo a escala de sintomas do QLQ-MY20, o RS é a média das pontuações dos itens 31 ao 36. Considerando a seguinte fórmula:  $RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n)/n$ .

Com a transformação linear, obtém-se o escore (*Score = S*). Para o cálculo, utiliza-se o RS e a variação das opções de respostas dos itens. É importante considerar que existe uma correção na fórmula da obtenção dos escores por cada escala de avaliação. Isso devido ao fato de a interpretação de maiores pontuações nas escalas poder representar altos (“melhores”) níveis de funcionalidade ou altos (“piores”) níveis de sintomas. Nesse sentido, entende-se que a interpretação dos escores varia de acordo com a escala de avaliação, mas a obtenção dos escores é padronizada para um mesmo intervalo. No quadro 2, são exemplificadas as etapas para obtenção dos escores pelos tipos de escalas de avaliação.

**Quadro 2:** Etapas para obtenção dos escores de QVRS pelos instrumentos QLQ-C30 e QLQ-MY20.

Etapa	Exemplo
<b>1. Estimar a média dos itens da escala. (Raw Score - RS).</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escala de sintomas/itens e status globais de saúde/QV <math>RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n)/n</math>.</li> <li>• Escalas funcionais <math>RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n)/n</math>.</li> </ul>
<b>2. Transformação linear – Obtenção do escore (S).</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escala de sintomas/itens e status globais de saúde/QV <math>S = \left\{ \frac{RS-1}{variação} \right\} \times 100</math></li> <li>• Escalas funcionais <math>S = \left\{ 1 - \frac{RS-1}{variação} \right\} \times 100</math></li> </ul>

A variação utilizada na transformação linear é obtida por meio da subtração da maior opção de resposta de cada item pelo menor valor de opção de resposta no mesmo item. Como a versão utilizada tem opções de quatro respostas (1. Não; 2. Pouco; 3. Moderadamente; 4. Muito), o valor da variação será 3, exceto para os itens de status global de saúde/QV do QLQ-C30, em que as opções de respostas variam de 1 a 7<sup>12; 50</sup>. Nas escalas que existem itens que são

relacionados com perguntas anteriores, como o 36 e 42, o escore é calculado de acordo com os itens respondidos.

Para a realização das análises, o estudo realizado foi dividido em duas etapas:

1. Metodológico - Validação do instrumento *Quality of Life Questionnaire of Multiple Myeloma-20* (QLQ-MY20)
2. Transversal - Avaliação da QVRS em pacientes com mieloma múltiplo

### **3.1 Metodológico - Validação do instrumento *Quality of Life Questionnaire of Multiple Myeloma-20* (QLQ-MY20)**

A primeira etapa consistiu em um estudo metodológico de delineamento transversal. Estimou-se uma amostra mínima de 100 pacientes para a etapa metodológica, considerando o número mínimo de cinco participantes por cada item de avaliação do instrumento ( $5 \times 20$ )<sup>77</sup>. Neste estudo foram realizadas coletas de dados adicionais para a realização das análises de validade e confiabilidade do instrumento na população brasileira.

A primeira delas foi o reteste, em que uma amostra aleatória de 10% da população estudada foi submetida novamente à entrevista (reteste), por meio de contato telefônico, após 14 dias corridas da primeira entrevista (teste). O objetivo dessa etapa foi avaliar a reprodutibilidade temporal do instrumento. Utilizou-se o contato telefônico para essa etapa para viabilizar a realização do reteste, pois a periodicidade de retorno dos pacientes aos centros participantes é irregular.

A outra coleta adicional para a primeira etapa do estudo foi a realização da avaliação de um comitê de juízes. Foi selecionado um total de cinco profissionais da área da saúde, com formação em enfermagem, farmácia e medicina, com *expertise* em onco-hematologia. Foi elaborado um questionário em que todos os juízes deveriam julgar todos os itens quanto aos aspectos de clareza de linguagem, pertinência prática e relevância teórica. Além disso, os juízes também deveriam indicar à qual dimensão teórica (escala de avaliação) cada um dos itens pertencia.

## *Análise dos dados*

### Validade de conteúdo

Calculou-se o Coeficiente de Validade de Conteúdo (CVC) a partir das respostas dos juízes nos aspectos de clareza de linguagem, pertinência prática e relevância teórica. O CVC avalia a concordância dos juízes em cada item por cada aspecto de avaliação. Considerou-se boa concordância entre os juízes quando valor de  $CVC > 0,8$ <sup>59</sup>. Para a avaliação da dimensão teórica, utilizou-se o percentual de concordância com as dimensões previamente definidas pelo instrumento, pois o objetivo foi observar se os itens estavam claramente distribuídos dentre as dimensões teóricas apresentadas.

### Consistência interna dos itens e reprodutibilidade temporal

Utilizou-se o Coeficiente Alfa de Cronbach ( $\alpha$ ) para avaliação da consistência interna dos itens. Considerou-se consistência interna moderada quando valor de  $\alpha$  entre 0,5 e 0,7, e quando  $\alpha > 0,7$  teve alta consistência interna. Destaca-se que o cálculo para obtenção do Coeficiente Alfa de Cronbach considera o número de itens em avaliação, portanto o resultado reflete esse parâmetro.

Nesse sentido, entende-se que escalas com poucos itens tendem a obter baixos valores de alfa. Assim como escalas com muitos itens tendem a demonstrar altos valores nos resultados de alfa, o que não necessariamente reflete em baixa ou alta consistência interna, respectivamente<sup>78</sup>. Portanto, é indicado que o alfa seja utilizado em análises de instrumentos de até 20 itens. Além disso, sabe-se que valor de alfa maior do que 0,90 demonstra redundância entre os itens de uma escala, ou seja, excesso de itens que avaliam os mesmos aspectos<sup>9; 78</sup>.

A reprodutibilidade temporal foi calculada por meio do Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC). Essa análise consiste em avaliar a proporção da variabilidade dos escores obtidos nos dois tempos avaliados (teste e reteste). Nesse sentido, valores de ICC próximos de 1 sugerem que há pouca variabilidade entre os escores, demonstrando assim alta estabilidade temporal do instrumento. Considerou-se que valores de ICC entre 0,6 e 0,8 refletem estabilidade temporal satisfatória, e  $ICC > 0,8$  é indicativo de estabilidade temporal excelente<sup>79</sup>. Em complemento às análises de ICC, realizou-se o teste Bradley-Blackwood para igualdade das médias dos escores nos dois momentos, assumindo 5% de nível de significância.

### Validade convergente e divergente

Para avaliação da validade convergente estabeleceu a hipótese de correlação forte entre QVRS mensurada por meio da escala de sintomas do QLQ-C30 e escala de sintomas do módulo QLQ-MY20. Para validade divergente a hipótese foi a fraca correlação entre a QVRS mensurada entre escala de sintomas do QLQ-C30 com a escala funcional do módulo QLQ-MY20.

A análise foi realizada por meio do Coeficiente de Correlação de Spearman (CC). Foram consideradas correlações moderadas a fortes aquelas com valor absoluto de CC maior do que 0,4, quando o valor absoluto de CC menor que 0,4, considera-se fracas correlações e, portanto, divergência entre as escalas<sup>9</sup>.

Todas as análises foram realizadas com auxílio dos softwares *Statistical Package for the Social Sciences*<sup>®</sup> (SPSS<sup>®</sup>), versão 21 e *Statistical Analysis System*<sup>®</sup> (SAS<sup>®</sup>), versão 9.4.

### **3.2 Transversal - Avaliação da QVRS em pacientes com mieloma múltiplo**

#### *Análise de dados*

Foram realizadas análises descritivas para caracterização da população com relação ao desfecho e variáveis de exposição selecionadas.

A interpretação dos valores dos escores obtidos varia de acordo com os domínios estudados, sendo que nos quesitos de escala funcional e saúde global/QV, os altos valores dos escores representam altos níveis de funcionalidade e saúde/QV. Na escala de sintomas, altos valores representam altos níveis de sintomatologia e problemas.

A distribuição dos dados foi avaliada por meio do teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Foram conduzidas análises univariada e multivariada, utilizando os testes de Mann-Whitney para avaliação entre os escores de QVRS e variáveis dicotômicas, o teste de Kruskal-Wallis para múltiplas comparações, seguido do *post-hoc* de Dunn-Bonferroni e regressão linear múltipla robusta para verificar associação entre QVRS e as variáveis de exposição selecionadas. Os escores QVRS foram comparados em relação aos diferentes esquemas terapêuticos antineoplásicos usados pelos pacientes e com a polifarmácia. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio dos softwares *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS<sup>®</sup>) versão 21.0 e pelo *Stata/SE for Mac* (StataCorp).

## 4 ARTIGO DE RESULTADOS 1

Situação: Submetido à revista European Journal of Cancer Care

### VALIDITY AND RELIABILITY OF THE QLQ-MY20 MODULE FOR ASSESSING THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN BRAZILIANS WITH MULTIPLE MYELOMA

Jéssica Soares Malta<sup>1</sup>, Livia Pena Silveira<sup>1,2</sup>, Paula Lana de Miranda Drummond<sup>1,3</sup>, Naiane Lima Costa<sup>1</sup>, Roberta Márcia Marques dos Santos<sup>3</sup>, Ilka Afonso Reis<sup>4</sup>, Adriano Max Moreira Reis<sup>5</sup>, Cristiane Aparecida Menezes de Pádua<sup>1</sup>

1. Department of Social Pharmacy – UFMG. Belo Horizonte, Minas Gerais. Brazil
2. Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, Minas Gerais. Brazil
3. Ezequiel Dias Foundation – Funed. Belo Horizonte, Minas Gerais. Brazil
4. Department of Statistics – UFMG. Belo Horizonte, Minas Gerais. Brazil
5. Department of Pharmaceutical Products – UFMG. Belo Horizonte, Minas Gerais. Brazil

#### ABSTRACT

**Purpose:** Multiple myeloma (MM) is a rare but treatable hematological cancer, which makes Health-Related Quality of Life (HRQoL) an important patient-report outcome measure in clinical studies. The Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module (QLQ-MY20) was developed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) to measure HRQoL in people with MM. However, the Brazilian Portuguese version of QLQ-MY20 has not yet been validated for Brazil. This study aimed to evaluate the validity and reliability of the instrument for application in Brazilian patients with MM. **Methods:** This is a cross-sectional methodological study with patients seen in health services in Belo Horizonte, Brazil. The variables were collected through face-to-face interviews with the QLQ-MY20 instrument and complemented with data from medical records. Content validity analyses (content validity coefficient – CVC; correctness ratio), convergent and divergent validity (Spearman’s correlation coefficient – CC), internal consistency, and temporal reproducibility (test-retest; intraclass correlation coefficient – ICC) were performed. **Results:** 225 patients were included and 71.1% were older than 60. The analysis of the judging committee showed adequate content validity. We observed mainly a good internal consistency of the items and good discrimination power in the convergent and divergent validity. High ICC values were observed through the test-retest, and there was no difference in the scores between the two moments, which shows good temporal stability of the instrument. **Conclusion:** The study allowed us to conclude that the Brazilian version of the QLQ-MY20 module is valid and reliable, and thus suitable for application in Brazilians living with MM.

**Keywords:** Health-related quality of life. QLQ-MY20. Validity. Reliability. Multiple myeloma.

#### INTRODUCTION

Multiple Myeloma (MM) is an incurable but treatable hematological cancer, characterized by irregular proliferation of plasmocytes in the bone marrow and by structural changes in immunoglobulins, called M protein [1,2]. These changes interfere with physiological functions and contribute to the clinical manifestations of the disease, characterized mainly by anemia, bone disease, hypercalcemia, and renal dysfunction [1].

MM mainly affects older adults. It is the second most prevalent hematological cancer and represents about 2% of all cancers [3]. A 126% increase in the number of cases worldwide [4,5] has been observed over 26 years. In Brazil, the estimated prevalence is approximately 4 cases per 100,000 inhabitants, and in 2018, the estimated mortality rate due to MM was 2.7 per 100,000 inhabitants [3,6].

The life expectancy of these patients has increased by about five to ten years [5,7] with the introduction of myeloma drug therapies and the development of alternatives such as Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) since the 1980s. Changes in life expectancy reflect the global disease burden estimated at 2.1 million Disability-Adjusted Life-Years (DALYs) in 2016, corresponding to the age-standardized rate of 30.5 DALYs per 100 person-years [5,8]. In this sense, patients with myeloma will live longer with the clinical manifestations and relapses of the disease and adverse drug events [9,10]. Therefore, a change in the quality of life of these people is observed, and it is important to assess it accurately.

Health-related Quality of Life (HRQoL) is an essential patient-report outcome measure (PROM) in MM clinical trials and other clinical studies [11-14]. The European Organization Research Treatment of Cancer (EORTC) has developed general instruments that assess HRQoL in people living with cancer (Quality of Life Questionnaire Core, QLQ-C30) and specific modules for different types of cancer, such as the Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module (QLQ-MY20), specific to the MM [15,16].

The QLQ-MY20 was prepared by the EORTC group with subsequent translation and cultural adaptation for use in different countries, following recommended standards to ensure that the instrument is suitable for the new language [17-19]. Recently, the investigation of the validity and reliability of the QLQ-MY20 was carried out for Mexico, Greece, and Portugal [20-22], with stages of translation and cultural adaptation for Iran [23]. The EORTC provides the instrument translated into Brazilian Portuguese. However, no analyses of the psychometric properties of this version of the QLQ-MY20 have been performed to date. Thus, this study aimed to carry out the steps to assess the validity and reliability of the QLQ-MY20 module in the Brazilian Portuguese version.

## **METHODS**

### *Study design, population, and location*

This is a cross-sectional methodological study, carried out from April 2019 to February 2020 in Belo Horizonte, Brazil. Patients were recruited from two outpatient clinics of public hospitals and a private oncohematological clinic. A sample calculation considered a minimum of five participants for each item, to obtain a minimum sample of 100 patients [21].

Patients aged 18 years or older, diagnosed with MM, and able to answer the questionnaire were considered eligible. Patients who agreed to participate voluntarily in the research signed the informed consent form. The Research Ethics Committee approved the study (Ethics approval number: CAAE-05400818.3.0000.5149 and 05400818.3.3004.5119).

### *Variables and data collection*

#### Health-Related Quality of life

The instruments QLQ-30, version 3.0, and QLQ-MY20 were used as per the standards established by the EORTC group and applied by the researchers to the participants through face-to-face interviews [24]. The QLQ-C30 is an instrument for assessing the general quality of life for cancer, consisting of 30 items, divided into three main domains, one representing the functional scale, the second, symptom scale, and the third, global status of health and quality of life. This instrument has been validated for use in cancer patients in Brazil, including patients with MM [25,26].

The QLQ-MY20 is the module that complements the QLQ-C30 with a total of 20 specific items for people diagnosed with MM at any stage of the disease. This module is divided into two main domains. The first domain is the Symptom scales, consisting of the Disease Symptoms (items 31 to 36) and Side Effects of Treatment (items 37 to 46) scales. The second domain is Functional scales/items, which has a single item scale, namely, Body image (item 47), and the Future Perspective scale (items 48 to 50) [16]. All items have four answer options (1=Not at All, 2=A Little; 3=Quite a Bit, and 4=Very Much).

The scores obtained using the QLQ-C30 and QLQ-MY20 instruments were calculated strictly following the manual provided by the EORTC, in order to ensure the reliability and reproducibility of the results obtained [24,27]. The score was calculated through linear transformation, in which the ratio between the mean of the responses obtained and the variability of the responses of each item is considered [24].

The EORTC manual recommends a correction to obtain the values in the same direction as the scores of the Symptoms domain's scales to calculate the scores of the Functional domain's scales. The scores range from 0 to 100, and floor and ceiling effects are the minimum and maximum score values, respectively, obtained in each evaluation scale [24]. The values obtained and the types of scales are considered to interpret the scores. Concerning the domain of symptom scales, such as Disease Symptoms and Side Effects of Treatment, high score values are interpreted as high levels of symptoms or problems. Regarding Functional Scales, such as Body Image and Future Perspective, high score values represent high levels of functionality [24,27].

The use of the instruments was authorized by the EORTC group and was exempt from copyright since it addresses academic research.

#### Demographic and clinical variables

Demographic (gender, age, skin color), clinical (comorbidities and use of multiple medications), and nature of the health care service (public or private) variables were obtained by interviewing patients using a standardized questionnaire prepared by the researchers. Multimorbidity was considered to be the simultaneous occurrence of two or more chronic diseases in the same person [28]. The regular use of medications refers to continuous use medications, different from those used for the MM treatment.

Clinical data were complemented by reviewing medical records (disease staging per the International Staging System (ISS), time of diagnosis, treatment line, and ASCT).

#### Judging committee

Five health professionals, two Nurses, one Pharmacist and two Physicians, with expertise in oncohematology, especially in MM, were invited to answer a questionnaire to analyze the content validity of the QLQ-MY20. Each judge was responsible for evaluating all items of the instrument regarding aspects of language clarity, practical

pertinence (whether the item is essential to the instrument), theoretical relevance and adequacy to the theoretical dimension evaluated [29].

In assessing aspects of language clarity, practical pertinence, and theoretical relevance, the judges responded considering the options: 1-No; 2-Slightly; 3-Reasonably; and 4-Highly. In assessing the adequacy to the theoretical dimension, judges were asked to indicate which of the four scales (Disease Symptoms, Side Effects of Treatment, Body Image and Future Perspective) each item of the instrument belonged to, and the indication of more than one scale per item was not allowed.

#### *Data analysis*

##### Content validity

The Content Validity Coefficient (CVC) was used in the content validity stage based on the judges' analysis concerning language clarity, practical pertinence, and theoretical relevance. The CVC evaluates the agreement between the judges' responses for each topic of the evaluation aspects, based on the mean of the responses with a difference of one standard error per risk of random response. A good interjudge agreement was considered when the CVC value  $> 0.8$  [29]. The proportion of judges assigned the item in accordance with its scale previously defined by the module was calculated for each item, in order to observe whether the items are associated with the scales defined in the original instrument, so as to assess the adequacy of the theoretical dimension.

##### Internal consistency of items and temporal reproducibility

The internal consistency of the items was measured using Cronbach's alpha coefficient ( $\alpha$ ). A moderate internal consistency was considered when  $\alpha$  was between 0.5 and 0.7, and high internal consistency, when  $\alpha > 0.70$  [30,31].

As the calculation of Cronbach's alpha takes into account the number of items, the resulting value reflects this parameter. Scales with few items tend to have lower alpha values, not necessarily reflecting low internal consistency [32]. It is also noteworthy that an alpha value higher than 0.90 shows redundancy between items on a scale, that is, an excessive number of items assessing the same aspects [33].

The test-retest technique was used to assess the instrument's temporal reproducibility. A sample of 10% of the studied population was selected at random and submitted to a second interview (retest) by telephone contact 14 days after the first interview (test).

Test-retest reliability was calculated with the Intraclass Correlation Coefficient (ICC), using the values of the scores obtained at the two moments in each scale of the instrument for the calculation. This statistic is related to the proportion of the variability of the scores in the two times, which is due to the variability between individuals [34]. Thus, ICC values close to 1 suggest little variability in the scores obtained between the two times, therefore, high temporal stability of the instrument. ICC values between 0.6 and 0.8 suggest satisfactory temporal stability, and values above 0.8 indicate excellent temporal stability [34]. The equality test of the mean scores of the two moments was performed using the Bradley-Blackwood test, assuming 5% as the level of significance.

##### Convergent and divergent validity

The convergent and divergent validity between the domains of the QLQ-C30 and QLQ-MY20 instruments was evaluated by correlation analysis using the Spearman Correlation Coefficient (CC). Moderate to strong correlations

were considered to be those with an absolute value for CC greater than 0.4 [33]. Strong correlation between HRQoL measured with the symptom scale of the QLQ-C30 and symptom scale of the QLQ-MY20 was hypothesized for the assessment of convergent validity. For divergent validity we considered the hypothesis of weak correlation between the HRQoL measured with the symptom scale of the QLQ-C30 and with the functional scale of the QLQ-MY20. When an absolute value of CC was less than 0.4, weak correlations were considered and, therefore, divergence between the scales [33].

All analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) software, version 21, and Statistical Analysis System® (SAS®), version 9.4.

## **RESULTS**

### **Patients**

Two hundred twenty-five patients were included in the study, of which 50.7% were females, with a minimum age of 39 years, and 46.2% were in the 60-75 years' age group. Most (80%) self-declared non-black and 102 (45.3%) were attended by the public health service (Table 1).

In the studied population, 29.8% of patients were classified as ISS III staging of the disease. Most patients (85.3%) comprised prevalent cases and only 14.7% incidents. Approximately 65% of the participants had some comorbidity, ranging from one to seven comorbidities, and 95% regularly used medications besides those used to treat MM. Diagnosis median time was 2.2 years (IQ 0.7-4.5), with a minimum observed time of less than one year of diagnosis and a maximum of 28 years of diagnosis. We observed that 59.1% of the patients were in the first line of treatment, and 37.8% underwent ASCT (Table 1).

### **TABLE 1**

The scores obtained by the QLQ-MY20 instrument showed a mean of approximately 25 points on the symptom scales. Higher mean score values were observed for the functional scales, including more than 50% of the ceiling effect on the body image item (Table 3).

### **TABLE 2**

#### **Content validity**

The CVC values obtained for each item assessed ranged from 0.75 to 1.00, and the mean CVC values for each item ranged from 0.80 to 1.00. Only in item 46, in the assessment of theoretical relevance, the CVC was 0.75, below the cutoff point of 0.80 (Table 3). When assessing the adequacy of the items' theoretical dimension, few items were below 60% in the concordant answers (items 35, 36, and 42 obtained a proportion of agreement of 20%, 40%, and 20%, respectively). In all other items, the proportion of concordant answers was above 60%. The mean proportion of concordant answers was 83% (SD=27%).

### **TABLE 3**

#### **Internal Consistency**

Cronbach's  $\alpha$  values more distant from 0.7 were observed in the functional scale of future perspectives. In the other scales, the values obtained were higher than 0.7 or close to this value (Table 4).

**TABLE 4****Convergent and divergent validity**

In the assessment of convergent validity, the correlation was strong with CC of 0.771 obtained between the symptom scales of QLQ-C30 vs. QLQ-MY20. In the evaluation of the divergent validity, the correlation was weak with a CC of -0.386 obtained between the QLQ-C30 symptom scale and the QLQ-MY20 functional scale.

**Temporal reproducibility**

A second interview (retest) was conducted with 25 patients to assess the instrument's temporal stability. ICC values higher than 0.4 were obtained in all scales, showing moderate to high temporal stability. There was no statistically significant difference ( $p\text{-value}>0.05$ ) between the scores obtained at the two moments of application of the instrument (test and retest) on all assessment scales (Table 5).

**TABLE 5****DISCUSSION**

Validated and disease-specific instruments contribute to measuring HRQoL with accuracy and reliability. The QLQ-MY20 is the specific instrument for measuring HRQoL in MM. This study showed that the QLQ-MY20 instrument in the Brazilian Portuguese version has adequate content validity, internal consistency, and temporal stability for the measurement of HRQoL in Brazilian patients with MM. The validation of the QLQ-MY20 in the Brazilian Portuguese version will expand the knowledge about the HRQoL of individuals with MM, providing a specific and trustworthy instrument for the disease, which will provide more reliable results [35]. The studies of HRQoL in Brazilians with MM conducted out so far have used only generic instruments. Therefore, the study fills this gap [26]. The validation of the Brazilian version of the QLQ-MY20 will allow its use in conjunction with the QLQ-C30, enabling more realistic assessments of the HRQoL of individuals with MM, contributing to the inclusion of these outcomes in clinical research developed in Brazil, following the foreign trend.

Instrument validity is a dynamic process [33], and it is crucial to ensure the applicability of the instrument, considering its eventual flaws and limitations. In this sense, while the QLQ-MY20 has been previously prepared, translated and adapted by the EORTC group, it is vital to know the content validity, as it shows the degree to which the content of a given instrument adequately reflects the measurable construct [31].

The evaluation carried out by the judging committee showed a high agreement of judges concerning the aspects evaluated for each item of the instrument (CVC values  $> 0.80$ ). Only in item 46 (eye burning or irritation), the CVC value was 0.75 for relevance, slightly lower than the value determined to be acceptable. However, this did not compromise the evaluators' agreement regarding the relevance of this item. The lower CVC value in item 46 may reflect the different views arising from the basic training of the evaluators. When assessing the aspects of agreement of theoretical dimension in the analysis of judges, we observed that most of the items were adequately selected as per the scales of origin, observed by the percentage of concordant answers greater than 60%.

We observed that the internal consistency of the items of the QLQ-MY20 instrument ranged from moderate ( $\alpha>0.50$ ) to high ( $\alpha>0.70$ ), which shows adequate internal consistency in the studied population. The  $\alpha$  values

<0.70 obtained for some scales may be the result of the small number of items in each evaluated domain and the heterogeneous studied population, and not necessarily the low internal consistency of the items [32].

The results of the CC in the convergent validity show that the scales of evaluation of similar characteristics between the QLQ-C30 and the QLQ-MY20 converged adequately. Likewise, the CC result in the assessment of divergent validity between the scales shows that the opposite scales have a weak correlation, as expected from divergent scales. Similar results have also been evidenced in other studies that analyzed the convergent and divergent validity between some scales, such as QLQ-C30 or SF-36 (Short-Form Health Survey), with the QLQ-MY20, thus showing good discrimination power of the scales of the QLQ-MY20 instrument [20,21].

The results of temporal reproducibility suggest moderate temporal stability of the instrument. Moreover, the equality test of the means between the two times revealed no difference in the scores obtained. Another study performed the test-retest to evaluate the ICC and obtained ICC values above 0.8, diverging from our results [23]. However, while the retest was carried out in the same time interval as our study, the comparison between them is not prudent, since the number of patients undergoing the retest in the study previously performed is unknown [23].

As limitations of the study, we highlight the performance of the test-retest with a small number of patients, the retest performed by telephone contact, due to the operational difficulties of returning patients to the outpatient clinic on different dates of the visit. Nevertheless, the results obtained do not rule out that the instrument has good stability. Furthermore, conducting the study in a single metropolitan region of the country could limit the generalization of the results. However, the patients included in the study seem to reflect the profile of patients living with MM evaluated in previous studies, which shows good representativeness [36,37].

The sample size stands out as a strength of the study, as it is a rare disease, consisting of patients treated in the public and private system and different stages of the disease.

## **CONCLUSION**

The analyses of the psychometric properties of the Brazilian version of the QLQ-MY20 show the first evidence of validation of the module in the Brazilian context. Thus, the Brazilian version of QLQ-MY20 can be applied together with QLQ-C30 to assess HRQoL in patients with multiple myeloma in Brazil.

## REFERENCES

1. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos M-V, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau J-L, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS, Avet-Loiseau H (2016) International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 17 (8):e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
2. Durie BGM (2017) Mieloma Multiplo: Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento. International Myeloma Foundation. <https://www.myeloma.org.br/publicacoes.php>. Accessed Dec 12 2019
3. Brasil (2017) Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ
4. WHO (2019) Global Cancer Observatory. WHO. <http://gco.iarc.fr/>. Accessed Feb 2 2019
5. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, Foreman K, Gupta R, Harvey J, Hosgood HD, Jakovljevic M, Khader Y, Linn S, Lad D, Mantovani L, Nong VM, Mokdad A, Naghavi M, Postma M, Roshandel G, Shackelford K, Sisay M, Nguyen CT, Tran TT, Xuan BT, Ukwaja KN, Vollset SE, Weiderpass E, Libby EN, Fitzmaurice C (2018) Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol* 4 (9):1221-1227. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2128
6. IHME (2017) Global Burden of Disease - GBD Compare. Institute for Health Metrics and Evaluation. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. Accessed Feb 2 2020
7. Kazandjian D, Landgren O (2016) A look backward and forward in the regulatory and treatment history of multiple myeloma: Approval of novel-novel agents, new drug development, and longer patient survival. *Semin Oncol* 43 (6):682-689. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.10.008
8. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, Kapoor P, Dingli D, Hayman SR, Leung N, Lust J, Mccurdy A, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, Rajkumar SV (2014) Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 28 (5):1122. doi:10.1038/leu.2013.313
9. Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, Higginson IJ (2016) The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. *BMC cancer* 16 (1):427. doi:10.1186/s12885-016-2410-2
10. Zanwar S, Abeykoon JP, Kapoor P (2019) Challenges and Strategies in the Management of Multiple Myeloma in the Elderly Population. *Curr Hematol Malig Rep*. doi:10.1007/s11899-019-00500-4
11. Barth P, Vale C, Chambers AB, Reagan JL (2018) The next generation of therapy for multiple myeloma: a review of ongoing clinical trials utilizing ClinicalTrials.gov. *Future Oncol* 14 (19):1965-1976. doi:10.2217/fon-2017-0722

12. Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, Hajek R, Rosinol L, Siegel DS, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Buchanan J, Cocks K, Yang X, Xing B, Zojwalla N, Tonda M, Moreau P, Palumbo A (2016) Health-Related Quality-of-Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 34 (32):3921-3930. doi:10.1200/jco.2016.66.9648
13. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos MV, Kaiser M, Hajek R, Feng S, Cocks K, Buchanan J, Weisel K (2019) Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 9 (3):23. doi:10.1038/s41408-019-0181-0
14. Grant SR, Noticewala SS, Mainwaring W, Lin TA, Miller AB, Jethanandani A, Espinoza AF, Gunn GB, Fuller CD, Thomas CR, Jr., Portelance L, Ludmir EB (2020) Non-English language validation of patient-reported outcome measures in cancer clinical trials. *Support Care Cancer* 28 (6):2503-2505. doi:10.1007/s00520-020-05399-9
15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85 (5):365-376
16. Cocks K, Cohen D, Wisløff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, Gimsing P, Turesson I, Hajek R, Smith A, Graham L, Phillips A, Stead M, Velikova G, Brown J (2007) An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *European Journal of Cancer* 43 (11):1670-1678. doi:10.1016/j.ejca.2007.04.022
17. EORTC (2019) EORTC Quality of life. <https://qol.eortc.org/modules/>. Accessed Feb 2019
18. Johnson C, Aaronson N, Blazeby JM, Bottomley A, Fayers P, Koller M, Kuliš D, Ramage J, Sprangers M, Velikova G, Young T (2011) Guidelines for Developing Questionnaire Modules. EORTC. [https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/guidelines\\_for\\_developing\\_questionnaire-\\_final.pdf](https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/guidelines_for_developing_questionnaire-_final.pdf). Accessed feb 12 2020
19. Kuliš D, Bottomley A, Velikova G, Greimel E, Koller M (2017) EORTC Quality Of Life Group Translation Procedure. vol 4. EORTC
20. Kontodimopoulos N, Samartzis A, Papadopoulos AA, Niakas D (2012) Reliability and Validity of the Greek QLQ-C30 and QLQ-MY20 for Measuring Quality of Life in Patients with Multiple Myeloma. *Sci World J* 2012. doi:10.1100/2012/842867
21. Espinoza-Zamora J, Portilla-Espinosa C, Labardini-Méndez J, Cervera E, Niesvisky R, Oñate-Ocaña L (2015) Quality of life in multiple myeloma: clinical validation of the Mexican-Spanish version of the QLQ-MY20 instrument. *Ann Hematol* 94 (6):1017-1024. doi:10.1007/s00277-014-2290-y

22. Graca Pereira M, Ferreira G, Pereira M, Faria S, Bacalhau R, Monteiro S, Fernandes B, Vilaca M (2019) Validation of the Quality of Life Multiple Myeloma Module Questionnaire (QLQ-MY20) in Portuguese myeloma patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*:e13128. doi:10.1111/ecc.13128
23. Ahmadzadeh A, Yekaninejad MS, Saffari M, Pakpour AH, Aaronson NK (2016) Reliability and Validity of an Iranian Version of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients with Multiple Myeloma: the EORTC QLQ-MY20. *Asian Pac J Cancer Prev* 17 (1):255-259
24. EORTC (2001) EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. EORTC Quality of Life Group. <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. Accessed Dec 17 2019
25. Paiva C, Carneseca E, Barroso E, Camargos M, Alfano A, Rugno F, Paiva B (2014) Further evaluation of the EORTC QLQ-C30 psychometric properties in a large Brazilian cancer patient cohort as a function of their educational status. *Support Care Cancer* 22 (8):2151-2160. doi:10.1007/s00520-014-2206-3
26. Etto LY, Morelli VM, Silva VC, Hungria VT, Ciconelli RM, Almeida MS, Oliveira JS, Barros JC, Durie BG, Colleoni GW (2011) Autologous stem cell transplantation improves quality of life in economically challenged, Brazilian multiple myeloma patients. *Clinics (Sao Paulo)* 66 (11):1855-1859. doi:10.1590/s1807-59322011001100002
27. EORTC (2007) EORTC QLQ-MY20 Scoring Manual. <https://qol.eortc.org/manuals/>. Accessed Feb 22 2020
28. Nunes BP, Batista SRR, Andrade FBd, Souza Junior PRBd, Lima-Costa MF, Facchini LA (2018) Multimorbidity: The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil). *Rev Saúde Públ* 52 (Suppl 2):10s. doi:10.11606/S1518-8787.2018052000637
29. Pasquali L (2011) *Psicometria: Teoria dos Testes na psicologia e na educação*, vol 1. 1 edn. Editora Vozes
30. Streiner DL (2003) Being inconsistent about consistency: when coefficient alpha does and doesn't matter. *J Pers Assess* 80 (3):217-222. doi:10.1207/s15327752jpa8003\_01
31. Prinsen CAC, Mokkink LB, Bouter LM, Alonso J, Patrick DL, de Vet HCW, Terwee CB (2018) COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. *Qual Life Res* 27 (5):1147-1157. doi:10.1007/s11136-018-1798-3
32. Tavakol M, Dennick R (2011) Making sense of Cronbach's alpha. *Int J Med Educ* 2:53. doi:10.5116/ijme.4dfb.8dfd
33. de Vet HCW, Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL (2011) *Measurement in Medicine - A practical Guide*. United States of America by Cambridge University Press, New York
34. Dmitrienko A, Chuang-Stein C, D'Agostino R (2007) *Pharmaceutical Statistics Using SAS: A Practical Guide*. North Carolina
35. Gordia AP, Quadros TMBd, Oliveira MTCd, Campos Wd (2011) Qualidade de vida: contexto histórico, definição, avaliação e fatores associados. *Rev bras qual vida* 3 (1)

36. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB (2018) Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Medicine* 7 (5):2101-2108. doi:10.1002/cam4.1347
37. Hungria VTM, Chiattoni C, Pavlovsky M, Abenzoza LM, Agreda GP, Armenta J, Arrais C, Avendano Flores O, Barroso F, Basquiera AL, Cao C, Cugliari MS, Enrico A, Fogliatto LM, Galvez KM, Gomez D, Gomez A, de Iracema D, Farias D, Lopez L, Mantilla WA, Martinez D, Mela MJ, Miguel CE, Ovilla R, Palmer L, Pavlovsky C, Ramos C, Remaggi G, Santucci R, Schusterschitz S, Sossa CL, Tuna-Aguilar E, Vela J, Santos T, de la Mora O, Machnicki G, Fernandez M, Barreyro P (2019) Epidemiology of Hematologic Malignancies in Real-World Settings: Findings From the Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study. *J Glob Oncol* 5:1-19

Table 1. Descriptive statistics data of demographic and clinical characteristics.

Characteristics		Frequency N (%)
<b>Age</b>	<60 years	65 (28.9)
	60 to 75 years	104 (46.2)
	>75 years	56 (24.9)
<b>Gender</b>	Female	114 (50.7)
	Male	111 (49.3)
<b>Skin color</b>	Black	43 (19.1)
	Non-black	180 (80.0)
	Refuses to state	2 (0.9)
<b>Health service</b>	Public	102 (45.3)
	Private	123 (54.7)
<b>Staging</b>	<b>ISS</b>	
	I	74 (32.9)
	II	57 (25.3)
	III	67 (29.8)
	Absent	27 (12.0)
<b>Case</b>	Prevalent	192 (85.3)
	Incident	33 (14.7)
<b>Multimorbidity</b>	Yes	195 (86.7)
	No	30 (13.3)
	Median (IQ)	2.0 (1.0 - 3.0)
<b>Regular use of medications*</b>	Yes	216 (96.0)
	No	9 (4.0)
	Median (IQ)	5.0 (3.0 - 8.0)
<b>Time of diagnosis (years)</b>	Median (IQ)	2.2 (0.7 - 4.5)
	<b>Lines of treatment</b>	
<b>ASCT</b>	1	133 (59.1)
	>1	91 (40.4)
	Absent	1 (0.4)
<b>ASCT</b>	Yes	85 (37.8)
	No	102 (45.3)
	Absent	38 (16.9)

IQ: Interquartile range of the first and third quartiles; ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation.

\*Continuous use of drugs other than those of MM therapy.

**Table 2. Descriptive statistics of the scores as per the scales of the Brazilian version of QLQ-MY20 applied to the sample of 225 patients.**

<b>Domains</b>	<b>N° de items</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>Median</b>	<b>Floor (%)</b>	<b>Ceiling (%)</b>
<b>Symptom scales</b>					
<b>Disease Symptoms</b>	6	24.9 (24.4)	20	0 (26.2)	100 (0.9)
<b>Side Effects of Treatment</b>	10	25.2 (18.6)	22.2	0 (9.3)	86.67 (0.4)
<b>Functional scales/Items</b>					
<b>Body Image</b>	1	65.2 (42.1)	100	0 (24.4)	100 (52.9)
<b>Future Perspective</b>	3	56.5 (30.2)	66.6	0 (6.2)	100 (13.8)

SD: standard deviation

**Table 3. CVC values in the evaluated items and mean values (Standard Deviation) for each item of the Brazilian version of QLQ-MY20.**

	Items	CVC values			
		Clarity	Pertinence	Relevance	Mean (SD)
<b>Disease Symptoms (Items 31 - 36)</b>	<b>During the past week:</b>				
	Have you had bone aches or pains?	0.95	1.00	1.00	0.98 (0.03)
	Have you had pain in your back?	1.00	1.00	1.00	1.00 (0.00)
	Have you had pain in your hip?	1.00	1.00	1.00	1.00 (0.00)
	Have you had pain in your arm or shoulder?	1.00	1.00	1.00	1.00 (0.00)
	Have you had pain in your chest?	0.95	0.95	0.95	0.95 (0.00)
	If you had pain did it increase with activity?	1.00	1.00	1.00	1.00 (0.00)
<b>Side Effects of Treatment (Items 37 - 46)</b>	Did you feel drowsy?	0.95	0.95	0.95	0.95 (0.00)
	Did you feel thirsty?	0.80	0.80	0.80	0.80 (0.00)
	Have you felt ill?	0.80	1.00	1.00	0.93 (0.12)
	Have you had a dry mouth?	0.90	0.90	0.90	0.90 (0.00)
	Have you lost any hair?	0.90	0.90	0.90	0.90 (0.00)
	Answer this question only you lost any hair: Were you upset by the loss of your hair?	0.85	0.85	0.85	0.85 (0.00)
	Did you have tingling hands or feet?	1.00	1.00	1.00	1.00 (0.00)
	Did you feel restless or agitated?	0.90	0.90	0.90	0.90 (0.00)
	Have you had acid indigestion or heartburn?	0.95	0.95	0.95	0.95 (0.00)
	Have you had burning or sore eyes?	0.90	0.80	<b>0.75</b>	0.82 (0.08)
<b>Body Image (Item 47)</b>	Have you felt physically less attractive as a result of your disease or treatment?	0.95	0.95	0.95	0.95 (0.00)
<b>Future Perspective (Items 48 - 50)</b>	Have you been thinking about your illness?	0.95	0.95	0.95	0.95 (0.00)
	Have you been worried about dying?	0.80	0.85	0.85	0.83 (0.03)
	Have you worried about your health in the future?	0.90	1.00	1.00	0.97 (0.06)

CVC: content validity coefficient

**Table 4. Results of the evaluation of the internal consistency of the items of the Brazilian version of the QLQ-MY20 instrument.**

<b>Domains</b>	<b>N° of items</b>	<b>Cronbach's alpha (N=225)</b>
<b>Symptom scales</b>		
<b>Disease Symptoms</b>	6	0.733
<b>Side Effects of Treatment</b>	10	0.678
<b>Functional scales/Items</b>		
<b>Body Image</b>	1	-
<b>Future Perspective</b>	3	0.577

**Table 5. Results of the evaluation of the temporal reproducibility of the scales of the QLQ-MY20 instrument.**

<b>Domains</b>	<b>ICC</b>	<b>P-value*</b>
<b>Symptom scales</b>		
<b>Disease Symptoms</b>	0.79	0.83
<b>Side Effects of Treatment</b>	0.65	0.20
<b>Functional scales/Items</b>		
<b>Body Image</b>	0.41	0.95
<b>Future Perspective</b>	0.58	0.75

ICC: Intra-Class Coefficient between the test and retest scores.

\*Bradley-Blackwood test for equal means.

## 5 ARTIGO DE RESULTADOS 2

Situação: Será submetido à Revista Supportive Care in Cancer

### **QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE DE PESSOAS COM MIELOMA MÚLTIPLO: AVALIAÇÃO ENTRE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DISPONIBILIZADOS NO BRASIL**

Jéssica Soares Malta<sup>1</sup>, Paula Lana de Miranda Drummond<sup>1,2</sup>, Lívia Pena Silveira<sup>1,3</sup>, Naiane Lima Costa<sup>1</sup>, Roberta Márcia Marques dos Santos<sup>2</sup>, Carla Jorge Machado<sup>4</sup>, Adriano Max Moreira Reis<sup>5</sup>, Cristiane Aparecida Menezes de Pádua<sup>1</sup>

1. Departamento de Farmácia Social – UFMG. Belo Horizonte, Minas Gerais. Brasil
2. Fundação Ezequiel Dias – Funed. Belo Horizonte, Minas Gerais. Brasil
3. Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, Minas Gerais. Brasil
4. Departamento de Medicina Social e Preventiva – UFMG. Belo Horizonte, Minas Gerais. Brasil
5. Departamento de Produtos Farmacêuticos – UFMG. Belo Horizonte, Minas Gerais. Brasil

#### **RESUMO**

O Mieloma Múltiplo (MM) é um câncer hematológico que acomete principalmente idosos. Com os avanços das opções de tratamento, houve aumento da expectativa de vida, contudo o MM permanece incurável. Nesse sentido, o tratamento objetiva promover melhor Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS). O estudo buscou avaliar a QVRS e comparar os escores das escalas entre os esquemas terapêuticos em brasileiros com MM. Estudo transversal, realizado entre abril de 2019 a fevereiro de 2020, em Belo Horizonte. Escores das escalas de QVRS foram obtidos por meio do instrumento QLQ-C30 e do módulo QLQ-MY20. Dados demográficos, socioeconômicos, clínicos e relacionados ao uso de medicamentos foram obtidos por questionário durante entrevista face a face e foram complementados por coletas em prontuários médicos. Os esquemas terapêuticos foram agrupados em: 1. Baseados em talidomida; 2. Baseados em Bortezomibe; 3. Bortezomibe+Talidomida; 4. Outros esquemas terapêuticos e 5. Sem tratamento ativo. Realizaram-se análises estatísticas univariadas, aplicando o método de Mann-Whitney e para comparações múltiplas utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, com o post-hoc Dunn-Bonferroni. A regressão linear múltipla robusta foi empregada para avaliar a associação entre as variáveis independentes e os escores obtidos. Dos 225 pacientes, a maior parte (65,3%) estava em tratamento ativo no momento do estudo e apresentava piores escores de QVRS nas escalas do domínio de perspectivas futuras. Ainda nas análises univariadas, observou-se que a polifarmácia esteve associada com piores escores em todas as escalas. Nas comparações múltiplas com os esquemas terapêuticos, observou-se diferença nas escalas de saúde global e imagem corporal ( $p < 0,05$ ). A diferença na escala de saúde global foi entre os grupos outros esquemas e sem tratamento ativo ( $p < 0,05$ ). Na escala de imagem corporal, a diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,077$ ) entre o grupo contendo bortezomibe e talidomida e o grupo sem tratamento. Na regressão linear, foi mantida a associação da polifarmácia com piores escores de QVRS. O estudo conclui que existe associação da QVRS de pacientes com MM e polifarmácia. Contudo, não foi evidenciada diferença entre os esquemas utilizados, demonstrando que, no contexto do Brasil, na perspectiva da QVRS, esses esquemas são equivalentes.

**Palavras-chave:** Qualidade de Vida Relacionada à Saúde. Mieloma Múltiplo. Esquemas terapêuticos. Polifarmácia.

## ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a hematological cancer that mainly affects the elderly. With advances in treatment options, life expectancy has increased, however MM remains incurable. In this sense, the treatment aims to promote better Health-Related Quality of Life (HRQoL). The study sought to assess HRQoL and compare scores between therapeutic regimens in Brazilians with MM. Cross-sectional study, carried out between April 2019 and February 2020, in Belo Horizonte, MG. HRQoL scores were obtained using the QLQ-C30 instrument and the QLQ-MY20 module. Demographic, socioeconomic, clinical and medication-related data were obtained through a questionnaire during a face-to-face interview and were supplemented by collections from medical records. The therapeutic regimens were grouped into: 1. Based on thalidomide; 2. Based on Bortezomibe; 3. Bortezomib + Thalidomide; 4. Other therapeutic regimens and 5. Without active treatment. Univariate statistical analyses by applying the Mann-Whitney method and for multiple comparisons the Kruskal-Wallis test was used with the Dunn-Bonferroni post-hoc test. Robust multiple linear regression was performed to assess the association between independent variables and the scores obtained. Of the 225 patients, most (65.3%) were in active treatment at the time of the study and had worse HRQoL scores on the scales of the future perspective domain. Still in univariate analyzes, it was observed that polypharmacy was associated with worse scores on all scales. In multiple comparisons with therapeutic regimens, a difference was observed in the scales of global health and body image ( $p < 0.05$ ). The difference in the global health scale was between groups with other regimens and without active treatment ( $p < 0.05$ ). On the body image scale, the difference was not statistically significant ( $p = 0.077$ ) between the group containing bortezomib and thalidomide and the group without treatment. In linear regression, the association of polypharmacy with worse HRQoL scores was maintained. The study concludes that there is an association between HRQoL in patients with MM and polypharmacy. However, there was no difference between the schemes used, demonstrating that in the context of Brazil, from the perspective of HRQoL, these schemes are equivalent.

**Keywords:** Health-Related Quality of Life. Multiple Myeloma. Therapeutic regimens. Polypharmacy.

## INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é um câncer hematológico incurável, que acomete principalmente idosos. Representa cerca de 2% dos diagnósticos de câncer e é a segunda neoplasia hematológica mais prevalente [1,2]. A introdução de opções terapêuticas para o tratamento do MM a partir da década de 1980 resultou em aumento na expectativa de vida dos pacientes para cerca de cinco a dez anos após o diagnóstico [3-5]. Dados do Global Burden of Disease Study 2016 mostraram que o MM foi responsável por 2,1 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs, do inglês *Disability-Adjusted Life-Years*), o que corresponde a uma taxa padronizada de 30,5 DALYs por 100.000 pessoas-ano no mundo [4].

Como o MM é incurável, em algum momento, o paciente apresentará recidiva da doença, por isso um dos principais objetivos do tratamento é promover melhor qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) [6,7]. Atualmente, o relato do paciente tem sido valorizado na avaliação do impacto de intervenções nas condições de saúde, o que tem sido denominado *Patient Reported Outcome* (PRO). Dessa forma, a QVRS é considerada um

importante PRO em estudos clínicos do MM e de outras situações de saúde [8]. Ainda nesse contexto, é importante considerar que, além de toda complexidade clínica do câncer, o uso de medicamentos tem impacto importante na QVRS [9,10].

No Brasil, o tratamento do MM disponibilizado para os pacientes atendidos pelo sistema público de saúde inclui, principalmente, esquemas com talidomida, que é produzida e disponibilizada exclusivamente pelo serviço público [11,12]. Os novos medicamentos para o MM, que são opções terapêuticas com bons resultados clínicos e impacto positivo sobre QVRS, estão registrados no Brasil, porém o acesso a esses medicamentos é disponibilizado somente a pacientes do sistema privado. Para os pacientes atendidos no sistema público, o acesso aos novos medicamentos é dependente da política de financiamento de serviços oncológicos [13].

São escassos os estudos que avaliam a QVRS de pacientes e o uso de esquemas terapêuticos no tratamento do MM. Portanto, é necessário investigar se a diferença de disponibilidade de medicamentos pode promover prejuízo no contexto da QVRS aos pacientes com MM. O objetivo do presente estudo é avaliar e comparar a QVRS de pacientes com MM, considerando os esquemas terapêuticos utilizados para o tratamento no Brasil.

## **MÉTODOS**

### *Delineamento, população e local de estudo*

Trata-se de um estudo transversal, realizado no período de abril de 2019 a fevereiro de 2020, na região metropolitana de Belo Horizonte, Brasil. Foram incluídos no estudo pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de MM, em uso prévio ou atual de alguma linha de tratamento, aptos para responder a entrevista e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Todos os pacientes identificados com diagnóstico de MM dos centros participantes e que comparecessem em alguma consulta durante o período do estudo foram convidados para participar. Os centros participantes são de atendimento onco-hematológico, sendo dois ambulatoriais da rede pública e uma clínica da rede privada de Belo Horizonte.

O estudo conta com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa das instituições participantes, recebendo parecer com número CAAE 05400818.3.0000.5149 e 05400818.3.3004.5119.

### *Coleta de dados e variáveis utilizadas*

Os pacientes foram submetidos a uma entrevista face a face por um pesquisador previamente treinado, momento em que foram aplicados os instrumentos de avaliação da QVRS. Adicionalmente, foi aplicado um questionário elaborado pelos pesquisadores e testado em estudo piloto para coletar informações sobre as características socioeconômicas, clínicas e uso contínuo de medicamentos. Um formulário padronizado foi utilizado para coleta de dados clínicos e relacionados ao uso de medicamentos em prontuários médicos.

Consideraram-se variáveis demográficas e socioeconômicas para o estudo a idade, o sexo, a renda, a escolaridade, a ocupação e o tipo de clínica atendido. Como variáveis clínicas, considerou-se: presença de doenças crônicas, definida como multimorbidade a presença simultânea de duas ou mais doenças crônicas [14]; estadiamento do MM de acordo com a classificação internacional ISS (do inglês, *International Staging System*); realização de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH); total de linhas de tratamento do paciente (categorizada em uma linha de tratamento e mais de uma linha de tratamento); e o esquema terapêutico em uso no

momento da entrevista ou ausência de tratamento por algum estágio de remissão da doença. A variável relacionada ao uso contínuo de medicamentos refere-se ao uso contínuo de medicamentos diferentes daqueles relacionados ao tratamento do MM. Polifarmácia foi definida como uso contínuo e simultâneo de cinco ou mais medicamentos [15,9].

Os esquemas terapêuticos foram organizados em cinco grupos de acordo com sua maior frequência na população: 1. Baseados em talidomida; 2. Baseados em bortezomibe; 3. bortezomibe+talidomida; 4. Outros esquemas terapêuticos (sem talidomida e/ou bortezomibe) e 5. Sem tratamento ativo no momento do estudo.

Para avaliação da QVRS, o presente estudo utilizou os instrumentos *Quality of Life of Cancer Patients* (QLQ-C30), para avaliação da QVRS em pacientes com câncer, e o módulo específico para pacientes com MM (QLQ-MY20). A utilização dos instrumentos foi autorizada pelo grupo de estudos de qualidade de vida da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), responsável pela elaboração e disponibilização dos instrumentos, e foi isento de *copyright* por se tratar de pesquisa em âmbito acadêmico [16].

O instrumento QLQ-C30 possui 30 itens de avaliação divididos em três domínios principais, status global de saúde e qualidade de vida, escalas de sintomas e escalas funcionais [17]. O módulo QLQ-MY20 é utilizado de forma complementar ao primeiro instrumento, contém um total de 20 perguntas específicas para o MM, divididos em 2 domínios principais. O primeiro deles é escalas de sintomas, o qual conta com escalas de sintomas da doença e efeitos colaterais ao tratamento, o segundo domínio é o de escalas funcionais, dividido em imagem corporal e perspectivas futuras [18]. O QLQ-C30 foi validado para o Brasil e aplicado em pacientes com MM no país. O módulo específico QLQ-MY20 foi recentemente validado para aplicação em pacientes brasileiros e apresentou validade e confiabilidade satisfatórias [19-21].

A partir das respostas obtidas por meio dos instrumentos, calcularam-se os escores de cada domínio ou escala, de acordo com o manual preconizado pelo grupo EORTC [22,23]. Os escores foram obtidos por meio de uma transformação linear, alcançando ao fim pontuações que variam de 0 a 100. A interpretação dos escores foi realizada de acordo com as escalas - altos valores de escores nas escalas do domínio de sintomas representam alta sintomatologia ou efeitos colaterais ao tratamento, enquanto altos valores de escores nas escalas funcionais representam alta funcionalidade [22,23].

#### *Análise dos dados*

Realizou-se análise descritiva dos dados, a partir do cálculo de frequências absolutas e relativas e medidas de tendência central para variáveis categóricas e contínuas, respectivamente. A distribuição dos dados foi avaliada por meio do teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

O teste Mann-Whitney foi utilizado para comparar a mediana dos escores de cada domínio da QVRS e variáveis dicotômicas. Para avaliação da mediana dos escores de QVRS entre os esquemas terapêuticos (múltiplas comparações), utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis com o método post hoc de Dunn-Bonferroni.

Com o objetivo de avaliar a associação independente de variáveis demográficas, socioeconômicas, clínicas e relacionadas ao uso de medicamentos com os domínios da QVRS, foi realizada análise multivariada utilizando o modelo de regressão linear múltipla robusta. Esse método é utilizado para avaliar a relação entre variáveis

dependentes contínuas e variáveis independentes e é robusto a situações de violação da distribuição normal. Consideraram-se resultados estatisticamente significativos aqueles com valor-p menor que 0,05. Resultados de valor-p entre 0,10 e 0,05 foram considerados limítrofes. Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®) versão 21.0 e pelo Stata/SE for Mac (StataCorp).

## RESULTADOS

Um total de 225 pacientes foi incluído no estudo, sendo a maior parte (72,4%) indivíduos idosos, com frequência levemente maior do sexo feminino. Dos pacientes incluídos no estudo, 45,3% estavam em atendimento pelo sistema público de saúde e 54,7% em clínicas da rede privada. A maior parte dos pacientes (54,2%) apresentava multimorbidade e 68,4% deles estavam em polifarmácia. A maior parte dos pacientes (59,1%) estava em uso da primeira linha de tratamento, e 40,4% estavam na segunda ou demais linhas de tratamento (Tabela 1).

Os dados dos escores obtidos não apresentaram distribuição normal. Observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre as medianas dos escores das variáveis sexo, multimorbidade, polifarmácia e tratamento ativo no momento da entrevista. Diferenças significativas foram observadas em todos os domínios da QVRS em relação à variável polifarmácia (Tabela 1).

### <Tabela 1>

Foi observado que existe diferença entre os esquemas terapêuticos nos domínios de saúde global e na imagem corporal (Tabela 2). No domínio de saúde global, observou-se diferença entre os grupos outros esquemas terapêuticos e sem tratamento ativo no momento do estudo (Figura 1). Na escala de imagem corporal, foi observada uma diferença limítrofe ( $p=0,077$ ) entre o grupo de pacientes que usava esquemas com talidomida e bortezomibe e aqueles que não estavam em tratamento no momento do estudo (Figura 1).

### <Tabela 2>

### <Figura 1>

Na Tabela 3, estão apresentados os resultados da regressão linear múltipla robusta. Idade esteve associada ao domínio de perspectivas futuras, indicando que a cada ano há em média aumento de 0,52 no escore de perspectiva futura. Pacientes sem polifarmácia apresentaram em média escores de saúde global e de domínios de funcionalidade (imagem corporal e perspectivas futuras) oito a dez pontos maior do que aqueles em polifarmácia, enquanto os escores de sintomas da doença e efeitos colaterais foram em média doze e oito pontos menor comparados aos pacientes com polifarmácia, respectivamente. Para os esquemas terapêuticos, não foi identificada relação com a variação dos escores.

### <Tabela 3>

## DISCUSSÃO

Os pacientes com MM incluídos apresentaram QVRS satisfatória com altos escores nos domínios de status global de saúde e de funcionalidade e baixos valores no domínio de sintomas. Apesar de não haver pontos de corte definidos (na escala de 0 a 100) para classificar a QVRS como boa, regular ou ótima, podemos considerar que um

escore próximo de 20 na escala de efeitos colaterais ao tratamento é baixo [22,23]. Esses achados de QVRS foram semelhantes a ensaios clínicos que avaliaram esse PRO em pacientes com MM [24].

O estudo também demonstrou que determinantes demográficos, como idade e sexo, e variáveis clínicas, como multimorbidade e polifarmácia, estão associados à QVRS dos pacientes com MM. Considerando que QVRS é um PRO, cujo conceito é multidimensional, o impacto desses fatores sobre a QVRS já foi descrito em estudos que avaliaram a QVRS em diversas situações de saúde [25,26]. O presente estudo mostrou que o impacto desses fatores sobre a QVRS foi mantido mesmo em contextos específicos, como o de pacientes com MM [25].

A ausência de diferença nos escores entre os grupos de características socioeconômicas distintas pode ser reflexo dos fatores que determinam a saúde, como uma doença de base, ter um impacto maior na QVRS e esses serem semelhantes entre os grupos avaliados. Estudo europeu que analisou QVRS em pacientes com MM identificou que o sexo masculino estava relacionado com aumento na pontuação de escores em relação aos sintomas da doença [26]. No presente estudo, foi observado maior escore para o sexo masculino nos sintomas da doença, embora sem significância estatística, e na escala de efeitos colaterais foi observada associação com o sexo feminino. Sugerindo então que o domínio de escalas de sintomas relaciona-se com o sexo.

A associação observada na idade com a escala de perspectivas futuras, demonstrando que quanto maior a idade maior o escore de perspectivas futuras, é um importante achado da nossa investigação. Esse resultado pode ser reflexo das perguntas que compreendem essa escala, pois são questionamentos sobre o paciente pensar na doença, se preocupar com morrer e se preocupar com a saúde no futuro [18]. Melhores relatos de qualidade de vida de pacientes idosos com MM em comparação aos mais jovens foi previamente relatado em um estudo holandês de base populacional [27,28].

A sintomatologia do MM pode ser agravada com a presença de outras doenças, ou até mesmo compartilhada [33], o que explica o maior escore na escala de sintomas da doença do QLQ-MY20 para indivíduos com multimorbidade. Estudo de avaliação de QVRS em indivíduos com MM também demonstraram que, quanto maior o número de comorbidades, pior a QVRS [27].

A linha de tratamento do MM pode influenciar a QVRS. Pacientes franceses avaliados em estudo observacional transversal que estavam em uso de tratamento ativo apresentaram resultados melhores nas escalas de avaliação de qualidade de vida. No entanto, como trata-se de um estudo transversal, não é possível concluir que essa diferença é devida exclusivamente à linha, pois os escores de QVRS anteriores ao momento avaliado são desconhecidos [29].

Não se observaram diferenças no escore de QVRS em relação à linha de tratamento. Esse achado pode ser devido ao fato de todos os pacientes já terem experiência prévia e adaptação com o impacto do diagnóstico, sintomatologia e exposição aos medicamentos [25]. É importante destacar a necessidade de estudos que acompanham os pacientes com MM ao longo da evolução da doença, para compreender o impacto do tratamento na QVRS ao longo do tempo e, assim, identificar fatores objetivos que possam ser manejados para promover melhor QVRS [29].

A polifarmácia está associada com piores resultados em saúde e tem impacto importante na qualidade de vida das pessoas [9,10]. Estudos demonstram que esses piores resultados de qualidade de vida associados à polifarmácia podem estar relacionados aos sintomas associados ao uso dos medicamentos, ao custo para aquisição e ao impacto

nas atividades de vida diária [9,10]. Os pacientes com MM incluídos no estudo em polifarmácia apresentaram associação com QVRS para as diferentes escalas do QLQ-C30 e do QLQ-MY20. Nesse sentido, são importantes estudos que abordem com maior profundidade a QVRS de pacientes com MM em relação ao uso contínuo de medicamentos, de modo a compreender as melhores estratégias para um cuidado de saúde global.

Apesar de os nossos resultados demonstrarem associações da QVRS com polifarmácia, quando avaliados os medicamentos que compreendem os esquemas terapêuticos para o tratamento do MM, não foi identificada diferença na QVRS. Os grupos de esquemas terapêuticos avaliados foram semelhantes aos utilizados em outros estudos que avaliaram relação de diferentes fatores com a farmacoterapia [29,26,30]. O impacto de medicamentos para o tratamento do MM na QVRS já foi demonstrado principalmente em ensaios clínicos para avaliação de novas terapias [31]. A redução de escores de funcionalidade em avaliações de QVRS é relatada para pacientes que receberam bortezomibe em comparação com os que não utilizaram [26]. Por outro lado, outros estudos não identificaram melhora na QVRS com bortezomibe, mas relataram alterações em escalas de sintomas e funcionalidade para MM que podem ser decorrentes da neurotoxicidade, reação adversa frequentemente relatada com bortezomibe [26,25,28]. É importante ressaltar que essa reação adversa também é amplamente descrita com o uso de talidomida, além de outros fatores que envolvem o perfil de segurança decorrentes ao uso desses medicamentos [25,28,32].

A diferença limítrofe observada entre o grupo em uso de esquemas com bortezomibe e talidomida com o grupo de pacientes sem tratamento na escala de sintomas da doença pode ser devida ao benefício dessa associação no tratamento dos sintomas da doença [32-34]. Contudo, é importante destacar que a diferença observada se refere ao grupo sem tratamento ativo. Apesar de entendermos que nesse grupo predomina pacientes em remissão da doença, alguns podem estar apresentando recidiva e necessidade de retomar tratamentos, fatores que não foram possíveis avaliar neste estudo.

Ensaio clínicos que avaliaram a QVRS para tratamento de MM trabalharam em relação à adição de um novo medicamento para identificar semelhança ou superioridade da nova tecnologia desenvolvida, mas poucos realizaram comparações entre diferentes esquemas [35]. Nesse sentido, entende-se que não é possível extrapolar os achados para todos os demais medicamentos. Esses resultados são importantes para conhecimento do medicamento em avaliação no ensaio clínico. Contudo, não são representativos para definir se a QVRS promovida é melhor ou pior para todos os esquemas terapêuticos que são utilizados na prática.

Na comparação entre os grupos de esquemas terapêuticos, as únicas diferenças observadas foram em relação ao grupo de pacientes sem tratamento no momento do estudo no domínio de saúde global do QLQ-C30 e de imagem corporal do QLQ-MY20. Pode-se entender esse resultado como reflexo de os pacientes que estavam sem tratamento estarem em fases de remissão da doença, momento em que a sintomatologia envolvida com a doença está controlada e não há exposição ao uso de quimioterápicos [3]. Nesse sentido, os pacientes estão em situações de saúde mais confortáveis, refletindo na percepção dos aspectos subjetivos da QVRS [30].

Não foi observada melhor QVRS entre os esquemas terapêuticos com talidomida, bortezomibe, ou esquemas contendo ambos os medicamentos e esquemas sem nenhum deles. Portanto, o estudo mostra que, na perspectiva da QVRS no contexto do Brasil, esses esquemas parecem ser equivalentes para pacientes expostos ou previamente

expostos à quimioterapia. Ainda são necessários estudos para melhor avaliar se os esquemas terapêuticos disponíveis, em comparação a novos medicamentos, promovem melhor QVRS em pessoas com MM.

Temos como limitação o fato de haver algumas informações faltantes nos prontuários de muitos pacientes, como ISS e realização ou não de TMO, impossibilitando a adição dessas variáveis ao modelo de regressão linear múltipla. O estudo foi realizado em uma única região, o que dificulta generalizações. Contudo, apresenta como pontos fortes a mensuração da QVRS com um instrumento específico para o MM validado para o Brasil e a utilização de dados primários. Também se destaca a inclusão de pacientes com perfis socioeconômicos diferentes, atendidos no sistema de saúde público e privado, o que reflete acesso diferente aos medicamentos, fornecendo assim uma amostra mais próxima do perfil real da população de MM [36].

O estudo contribuiu para ampliar compreensão da QVRS em pacientes com MM em uma região do Brasil. Além disso, mostrou que, para promover melhores resultados de QVRS, são importantes os processos de cuidado que visem além do controle do MM e contribuam para um cuidado de saúde global, contemplando os aspectos multifatoriais relacionados à QVRS.

## **CONCLUSÃO**

Os achados do estudo sugerem que a QVRS de pacientes com MM não apresenta diferença em relação ao esquema de tratamento com talidomida, bortezomibe ou em associação. Contudo, foi identificado que a presença de polifarmácia está associada aos piores escores de QVRS para as diferentes escalas mensuradas pelo QLQ-C30 e QLQ-MY20.

## REFERÊNCIAS

1. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos M-V, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau J-L, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS, Avet-Loiseau H (2016) International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 17 (8):e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
2. Durie BGM (2017) Mieloma Multiplo: Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento. International Myeloma Foundation. <https://www.myeloma.org.br/publicacoes.php>. Accessed Dec 12 2019
3. Rajkumar SV (2018) Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* 93 (8):1091-1110. doi:10.1002/ajh.25117
4. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, Foreman K, Gupta R, Harvey J, Hosgood HD, Jakovljevic M, Khader Y, Linn S, Lad D, Mantovani L, Nong VM, Mokdad A, Naghavi M, Postma M, Roshandel G, Shackelford K, Sisay M, Nguyen CT, Tran TT, Xuan BT, Ukwaja KN, Vollset SE, Weiderpass E, Libby EN, Fitzmaurice C (2018) Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol* 4 (9):1221-1227. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2128
5. Kazandjian D, Landgren O (2016) A look backward and forward in the regulatory and treatment history of multiple myeloma: Approval of novel-novel agents, new drug development, and longer patient survival. *Semin Oncol* 43 (6):682-689. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.10.008
6. Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, Higginson IJ (2016) The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. *BMC cancer* 16 (1):427. doi:10.1186/s12885-016-2410-2
7. Zanwar S, Abeykoon JP, Kapoor P (2019) Challenges and Strategies in the Management of Multiple Myeloma in the Elderly Population. *Curr Hematol Malig Rep*. doi:10.1007/s11899-019-00500-4
8. Warsame R, D'Souza A (2019) Patient Reported Outcomes Have Arrived: A Practical Overview for Clinicians in Using Patient Reported Outcomes in Oncology. *Mayo Clin Proc* 94 (11):2291-2301. doi:10.1016/j.mayocp.2019.04.005
9. Schenker Y, Park SY, Jeong K, Pruskowski J, Kavalieratos D, Resick J, Abernethy A, Kutner JS (2019) Associations Between Polypharmacy, Symptom Burden, and Quality of Life in Patients with Advanced, Life-Limiting Illness. *J Gen Intern Med* 34 (4):559-566. doi:10.1007/s11606-019-04837-7
10. Tegegn HG, Erku DA, Sebsibe G, Gizaw B, Seifu D, Tigabe M, Belachew SA, Ayele AA (2019) Medication-related quality of life among Ethiopian elderly patients with polypharmacy: A cross-sectional study in an Ethiopia university hospital. *PLoS One* 14 (3):e0214191. doi:10.1371/journal.pone.0214191

11. Brasil (2015) Portaria Nº 708, de 6 de agosto 2015 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO 2015. Ministério da Saúde, Brasília
12. Brasil (2011) Resolução Nº 11, De 22 DE Março de 2011. Dispõe sobre o controle da substância talidomida e do medicamento que a contenha. Diário Oficial da União 24 mar 2011; Seção 1 (a). Brasília
13. Brasil (2019) Manual de Bases técnicas da Oncologia - SIA/SUS - Sistemas de Informações Ambulatoriais 26 edn., Ministério da Saúde
14. Nunes BP, Batista SRR, Andrade FBd, Souza Junior PRBd, Lima-Costa MF, Facchini LA (2018) Multimorbidity: The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil). *Rev Saúde Públ* 52 (Suppl 2):10s. doi:10.11606/S1518-8787.2018052000637
15. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T (2015) The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med* 13:74. doi:10.1186/s12916-015-0322-7
16. EORTC (2019) EORTC Quality of life. <https://qol.eortc.org/modules/>. Accessed fev 2019 2019
17. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85 (5):365-376
18. Cocks K, Cohen D, Wisløff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, Gimsing P, Turesson I, Hajek R, Smith A, Graham L, Phillips A, Stead M, Velikova G, Brown J (2007) An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *European Journal of Cancer* 43 (11):1670-1678. doi:10.1016/j.ejca.2007.04.022
19. Malta JS, Silveira LP, Drummond PLM, Costa NL, Santos RMM, Reis IA, Reis AMM, Pádua CAM (2020) VALIDITY AND RELIABILITY OF THE QLQ-MY20 MODULE FOR ASSESSING THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN BRAZILIANS WITH MULTIPLE MYELOMA. Submetido
20. Paiva C, Carneseca E, Barroso E, Camargos M, Alfano A, Rugno F, Paiva B (2014) Further evaluation of the EORTC QLQ-C30 psychometric properties in a large Brazilian cancer patient cohort as a function of their educational status. *Support Care Cancer* 22 (8):2151-2160. doi:10.1007/s00520-014-2206-3
21. Etto LY, Morelli VM, Silva VC, Hungria VT, Ciconelli RM, Almeida MS, Oliveira JS, Barros JC, Durie BG, Colleoni GW (2011) Autologous stem cell transplantation improves quality of life in economically challenged, Brazilian multiple myeloma patients. *Clinics (Sao Paulo)* 66 (11):1855-1859. doi:10.1590/s1807-59322011001100002
22. EORTC (2001) EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. EORTC Quality of Life Group. <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. Accessed Dec 17 2019
23. EORTC (2007) EORTC QLQ-MY20 Scoring Manual. <https://qol.eortc.org/manuals/>. Accessed fev 22 2020

24. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos MV, Kaiser M, Hajek R, Feng S, Cocks K, Buchanan J, Weisel K (2019) Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 9 (3):23. doi:10.1038/s41408-019-0181-0
25. Robinson D, Jr., Esseltine DL, Regnault A, Meunier J, Liu K, van de Velde H (2016) The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials. *Br J Haematol* 174 (3):368-381. doi:10.1111/bjh.14058
26. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, Kyriakou C, Williams CD, Peters S, Davies FE (2014) Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study.(ORIGINAL ARTICLE)(Clinical report). 22 (2):417. doi:10.1007/s00520-013-1991-4
27. van der Poel MW, Oerlemans S, Schouten HC, van de Poll-Franse LV (2015) Elderly multiple myeloma patients experience less deterioration in health-related quality of life than younger patients compared to a normative population: a study from the population-based PROFILES registry. *Ann Hematol* 94 (4):651-661. doi:10.1007/s00277-014-2264-0
28. Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, Petrucci MT (2013) Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia* 27 (10):1959-1969. doi:10.1038/leu.2013.185
29. Despiegel N, Touboul C, Flinois A, Saba G, Suzan F, Gonzalez-McQuire S, Bonnetain F (2019) Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19 (1):e13-e28. doi:10.1016/j.clml.2018.08.019
30. Baz R, Lin HM, Hui AM, Harvey RD, Colson K, Gallop K, Swinburn P, Laubach J, Berg D, Richardson P (2015) Development of a conceptual model to illustrate the impact of multiple myeloma and its treatment on health-related quality of life. *Support Care Cancer* 23 (9):2789-2797. doi:10.1007/s00520-015-2644-6
31. Nielsen LK, Abildgaard N, Jarden M, Klausen TW (2019) Methodological aspects of health-related quality of life measurement and analysis in patients with multiple myeloma. *British journal of haematology*. doi:10.1111/bjh.15759
32. Aguiar PM, de Mendonca Lima T, Colleoni GWB, Storpirtis S (2017) Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: An overview of systematic reviews with meta-analyses. *Crit Rev Oncol Hematol* 113:195-212. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.03.014
33. Huang H, Zhou L, Peng L, Fu W, Zhang C, Hou J (2014) Bortezomib-thalidomide-based regimens improved clinical outcomes without increasing toxicity as induction treatment for untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Leuk Res* 38 (9):1048-1054. doi:10.1016/j.leukres.2014.06.009

34. Wang L, Xu YL, Zhang XQ (2014) Bortezomib in combination with thalidomide or lenalidomide or doxorubicin regimens for the treatment of multiple myeloma: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Leuk Lymphoma* 55 (7):1479-1488. doi:10.3109/10428194.2013.838232
35. Weisel K, Ludwig H, Rieth A, Lebioda A, Goldschmidt H (2020) Health-related quality of life of carfilzomib- and daratumumab-based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data. *Qual Life Res* 29 (1):69-79. doi:10.1007/s11136-019-02307-5
36. Hungria VTM, Chiattono C, Pavlovsky M, Abenoza LM, Agreda GP, Armenta J, Arrais C, Avendano Flores O, Barroso F, Basquiera AL, Cao C, Cugliari MS, Enrico A, Foggliatto LM, Galvez KM, Gomez D, Gomez A, de Iracema D, Farias D, Lopez L, Mantilla WA, Martinez D, Mela MJ, Miguel CE, Ovilla R, Palmer L, Pavlovsky C, Ramos C, Remaggi G, Santucci R, Schusterschitz S, Sossa CL, Tuna-Aguilar E, Vela J, Santos T, de la Mora O, Machnicki G, Fernandez M, Barreyro P (2019) Epidemiology of Hematologic Malignancies in Real-World Settings: Findings From the Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study. *J Glob Oncol* 5:1 - 19

**Tabela 1.** Distribuição das características socioeconômicas e clínicas e escores de avaliação da qualidade de vida pelos instrumentos QLQ-C30 e QLQ-MY20.

Características	N (%)	Saúde global QLQ-C30		Sintomas da doença QLQ-MY20		Efeitos colaterais QLQ-MY20		Imagem corporal QLQ-MY20		Perspectiva futura QLQ-MY20	
		Mediana	Valor-p	Mediana	Valor-p	Mediana	Valor-p	Mediana	Valor-p	Mediana	Valor-p
<b>Participantes</b>	225 (100)	75,00	.	20,00	.	22,22	.	100	.	66,66	.
<b>Sexo</b>											
<b>Feminino</b>	114 (50,7)	66,67	0,271	20,00	0,058	25,93	0,002	100	0,270	66,67	0,236
<b>Masculino</b>	111 (49,3)	75		13,33		18,52		100		66,67	
<b>Idade</b>											
<b>≥60 anos</b>	163 (72,4)	66,67	0,245	20,00	0,647	22,22	0,555	100	0,190	66,67	0,132
<b>&lt;60 anos</b>	62 (27,6)	79,17		20,00		22,22		66,67		50,00	
<b>Renda</b>											
<b>≥ 3 salários-mínimo</b>	95 (42,2)	66,67	0,142	13,33	0,054	22,22	0,400	100	0,948	66,67	0,778
<b>&lt; 3 salários-mínimo</b>	130 (57,8)	75,00		20,00		22,22		100		66,67	
<b>Ocupação</b>											
<b>Sim</b>	43 (19,1)	66,67	0,285	13,33	0,189	20,00	0,194	100	0,876	44,44	0,405
<b>Não</b>	182 (80,9)	75,00		20,00		22,22		100		66,67	
<b>Escolaridade</b>											
<b>Ensino médio completo</b>	112 (49,8)	70,83	0,251	13,33	0,053	22,22	0,267	100	0,853	55,56	0,157
<b>Sem ensino médio completo</b>	113 (50,2)	75,00		22,22		22,22		100		66,67	
<b>Sistema de saúde</b>											
<b>Público</b>	102 (45,3)	75,00	0,312	20,00	0,294	22,22	0,885	100	0,737	66,67	0,194
<b>Privado</b>	123 (54,7)	66,67		20,00		22,22		100		55,56	
<b>Multimorbidade</b>											
<b>Sim</b>	122 (54,2)	75,00	0,715	26,67	0,012	25,93	0,131	100	0,389	61,11	0,927
<b>Não</b>	103 (45,8)	75,00		13,33		20,00		100		61,11	
<b>Polifarmácia</b>											
<b>Sim</b>	154 (68,4)	66,67	0,005	24,44	0,003	25,93	0,000	66,67	0,008	55,56	0,003
<b>Não</b>	71 (31,6)	83,33		13,33		14,81		100		66,67	
<b>Linhas de tratamento</b>											
<b>1</b>	133 (59,1)	75,00	0,098	20,00	0,573	22,22	0,837	100	0,052	55,56	0,761
<b>&gt;1</b>	91 (40,4)	66,67		20,00		22,22		66,67		66,67	
<b>Ausente</b>	1 (0,4)										
<b>TMO</b>											

<b>Sim</b>	85 (37,8)	75,00	0,400	13,33	0,489	22,22	0,443	100	0,563	55,56	0,089
<b>Não</b>	103 (45,8)	75,00		20,00		24,07		100		66,67	
<b>Ausente</b>	37 (16,4)										
<b>Relato de Evento Adverso</b>											
<b>Sim</b>	206 (91,6)	70,83	0,231	20,00	0,916	22,22	0,199	100	0,609	66,67	0,264
<b>Não</b>	18 (8,0)	79,17		16,67		14,07		100		44,44	
<b>Ausente</b>	1 (0,4)										
<b>Em tratamento</b>											
<b>Sim</b>	147 (65,3)	66,67	0,060	20,00	0,649	25,93	0,098	66,67	0,009	55,56	0,016
<b>Não</b>	78 (34,7)	75,00		20,00		18,52		100		66,67	
<b>ISS</b>											
<b>I e II</b>	131 (58,2)	75,00	0,465	20,00	0,842	22,22	0,804	100	0,968	66,67	0,452
<b>III</b>	67 (29,8)	66,67		20,00		22,22		100		66,67	
<b>Ausente</b>	27 (12,0)										

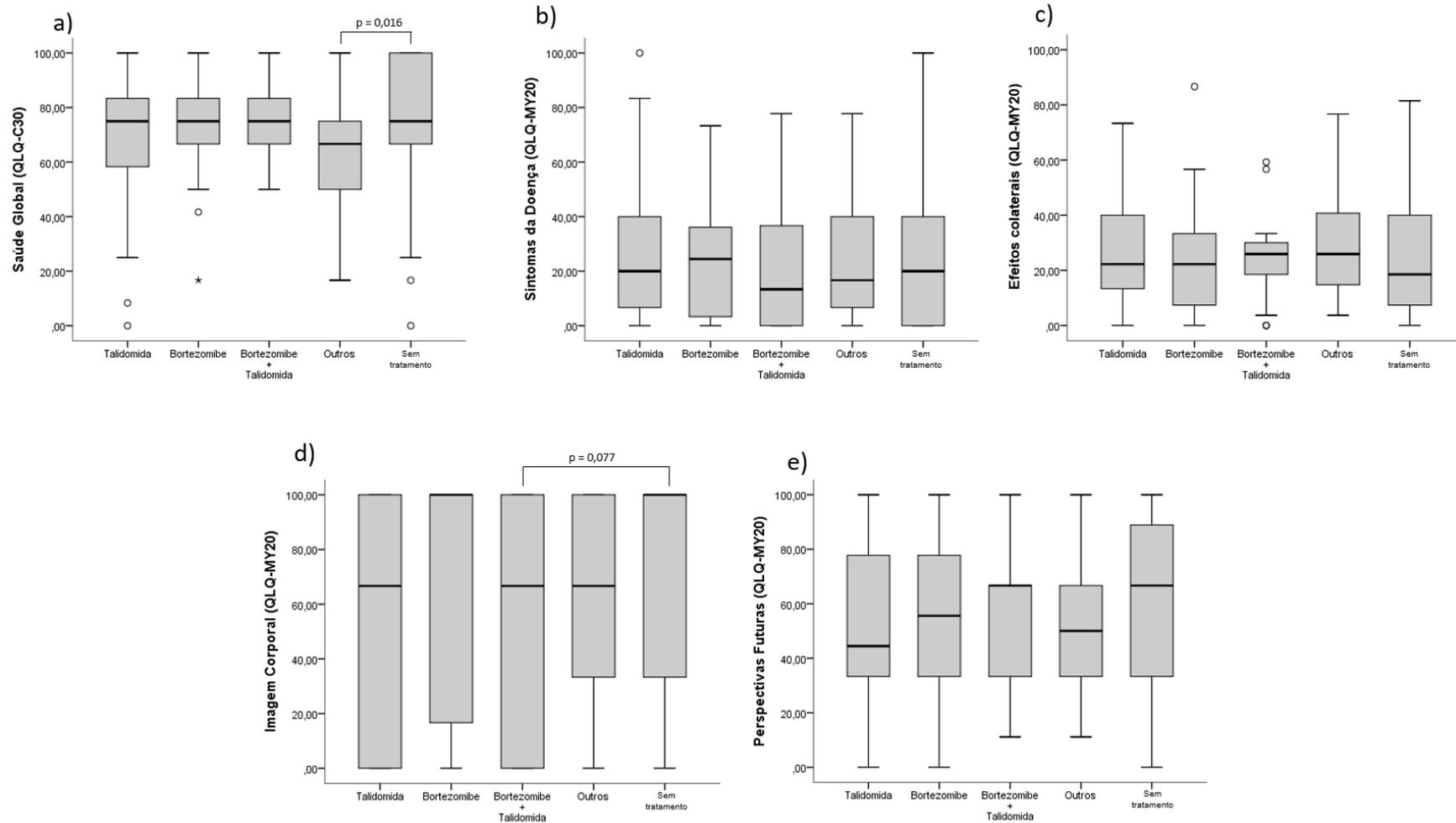
Legenda: Valor-p referente ao teste de Mann-Whitney; TMO: Transplante Autólogo de Medula Óssea; ISS: Classificação *International Staging System*

**Tabela 2.** Distribuição das medianas de escores por grupo de esquema terapêutico.

<b>Escalas</b>	<b>Talidomida (N=61; 27,1%)</b>	<b>Bortezomibe (N = 36; 16%)</b>	<b>Bortezomibe + Talidomida (N=23; 10,2%)</b>	<b>Outros (N=26;11,6%)</b>	<b>Nenhum (N=78; 34,7)</b>	<b>Kruskal Wallis (GL; Valor-p)</b>
<b>Saúde Global (QLQ-C30)</b>	75,00	75,00	75,00	66,67	75,00	10,45 (4; <u>0,034</u> )
<b>Sintomas da Doença (QLQ-MY20)</b>	20,00	24,44	13,33	16,67	20,00	2,71 (4; 0,607)
<b>Efeitos colaterais (QLQ-MY20)</b>	22,22	22,22	25,93	25,93	18,52	3,69 (4; 0,449)
<b>Imagem Corporal (QLQ-MY20)</b>	66,67	100,00	66,67	66,67	100,00	10,41 (4; <u>0,034</u> )
<b>Perspectivas Futuras (QLQ-MY20)</b>	44,44	55,56	66,67	50,00	66,67	6,34 (4; 0,175)

Legenda: GL: Graus de liberdade

**Figura 1.** Gráfico Box-Plot com distribuição dos escores de QVRS por esquemas de tratamento do MM.



Legenda: p= Valor-p do método post-hoc de Dunn-Bonferroni para os resultados significativos do teste de Kruskal Wallis.

**Tabela 3.** Resultados da análise de regressão linear múltipla robusta dos domínios de QVRS e variáveis selecionadas.

<b>Variáveis*</b>	<b>Status de Saúde Global (QLQ-C30)</b>		<b>Sintomas da Doença (QLQ-MY20)</b>		<b>Efeitos colaterais (QLQ-MY20)</b>		<b>Imagem Corporal (QLQ-MY20)</b>		<b>Perspectivas Futuras (QLQ-MY20)</b>	
	Coefficiente angular (DP)	Valor-p	Coefficiente angular (DP)	Valor-p	Coefficiente angular (DP)	Valor-p	Coefficiente angular (DP)	Valor-p	Coefficiente angular (DP)	Valor-p
<b>Idade</b>	0,17 (0,13)	0,208	-0,24 (0,15)	0,119	-0,20 (0,11)	0,061	0,47 (0,27)	0,081	0,52 (0,19)	0,008
<b>Sexo</b>	4,94 (2,95)	0,096	-5,76 (3,29)	0,082	-7,75 (2,57)	0,003	8,30 (5,92)	0,163	7,51 (4,00)	0,062
<b>Escolaridade</b>	4,47 (3,91)	0,254	1,92 (3,88)	0,621	0,67 (3,23)	0,834	-0,14 (7,05)	0,984	9,47 (5,04)	0,061
<b>Renda</b>	-0,47 (3,49)	0,892	6,45 (3,78)	0,090	2,72 (3,06)	0,375	-1,16 (6,77)	0,864	-6,01 (4,77)	0,209
<b>Polifarmácia</b>	8,17 (3,71)	0,029	-12,12 (4,36)	0,006	-8,65 (3,36)	0,011	10,66 (7,20)	0,140	9,54 (5,15)	0,065
<b>Número de morbidades</b>	-0,68 (1,04)	0,515	1,94 (1,26)	0,126	1,22 (0,88)	0,168	-0,61 (2,11)	0,775	-2,13 (1,54)	0,167
<b>Talidomida</b>	-2,62 (4,01)	0,515	-2,07 (4,75)	0,664	0,87 (3,36)	0,797	-10,77 (7,57)	0,156	-8,81 (5,60)	0,117
<b>Bortezomibe</b>	1,96 (4,23)	0,643	-4,41 (5,40)	0,415	-1,82 (4,27)	0,671	-1,59 (9,52)	0,867	-4,29 (6,58)	0,515
<b>Talidomida + Bortezomibe</b>	6,78 (4,55)	0,138	-11,46 (5,98)	0,057	-4,09 (4,23)	0,335	-14,91 (10,41)	0,154	-0,30 (7,09)	0,966
<b>Outros</b>	-8,55 (4,31)	0,049	-1,78 (5,16)	0,730	3,51 (4,00)	0,382	0,47 (0,27)	0,081	-6,98 (7,10)	0,327

\*Características das variáveis: Contínuas: idade e número de morbidades. Categóricas: sexo (referência: masculino), escolaridade (referência: ensino médio completo), renda (referência: até três salários-mínimo), polifarmácia (referência: presença de polifarmácia), esquemas terapêuticos (referência: sem tratamento ativo).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o presente estudo, foi possível demonstrar que o módulo EORTC QLQ-MY20 para avaliação de QVRS em pacientes com MM é válido para aplicação no Brasil. Esses achados foram evidenciados pelos resultados das análises das propriedades psicométricas apresentadas no primeiro artigo. Além disso, é interessante relatar que os pesquisadores, na condução da investigação, observaram que os pacientes respondiam com facilidade às perguntas que contemplam os instrumentos de avaliação da QVRS, demonstrando que o instrumento é realmente claro para a população estudada. Essa observação é corroborada pela análise de juízes, que demonstrou bons resultados ao analisar os aspectos de clareza de linguagem dos itens.

Com isso, entende-se que o trabalho fornece como produto a possibilidade de se utilizar o módulo específico QLQ-MY20 no Brasil. É importante ressaltar que o estudo contribuiu para garantir a validade e confiabilidade do instrumento para os pacientes brasileiros. Contudo, a utilização do instrumento deve ser realizada mediante autorização do grupo de qualidade de vida do EORTC, responsáveis pela elaboração.

Após as análises iniciais do estudo metodológico, foi possível prosseguir com a avaliação da QVRS dos pacientes incluídos no estudo, com o objetivo de avaliar a QVRS e os fatores associados, com ênfase na utilização dos esquemas terapêuticos, contendo talidomida, bortezomibe, talidomida+bortezomibe e outros esquemas.

Os achados do estudo transversal de avaliação de QVRS demonstraram que não houve diferenças entre os esquemas terapêuticos em uso e a QVRS, com exceção de esquemas com talidomida+bortezomibe e outros esquemas comparados ao tratamento não ativo no momento do estudo para os domínios de saúde global e imagem corporal. No entanto, devido às limitações inerentes do delineamento transversal, o status da exposição prévia aos esquemas terapêuticos não pode ser determinado com precisão entre esses pacientes. Em contraste, o uso de polifarmácia apresentou-se associado a piores escores da QVRS, destacando-se como uma variável importante a ser considerada no cuidado das pessoas vivendo com o MM e a promoção de qualidade de vida.

Nesse sentido, nossos resultados não dão suporte à hipótese de que esquemas terapêuticos específicos interfiram na QVRS de pacientes com experiência de tratamento para o MM, mas que fatores como polifarmácia podem diminuir a QVRS em seus

diferentes domínios. Destacamos a importância da realização de estudos longitudinais na investigação da associação dos diferentes esquemas na QVRS no curso do tratamento para corroborar nossos achados e subsidiar tomadas de decisão sobre a incorporação de novos medicamentos para o tratamento do MM, sobretudo no SUS.

O trabalho desenvolvido completou as etapas de validação do instrumento de QVRS para o MM e de sua aplicação para avaliação de fatores associados à QVRS. Ambos os estudos, que se inserem em um projeto de pesquisa maior, são inéditos no Brasil e devem contribuir para o desenvolvimento da pesquisa na área e da atenção aos pacientes com MM.

## 7 CONCLUSÕES

O módulo QLQ-MY20, específico para avaliação de QVRS no MM, obteve resultados de validade e confiabilidade satisfatórios para aplicação em pacientes brasileiros. Os escores que refletem a QVRS dos pacientes com MM têm relação com polifarmácia, mas não foi identificada interferência dos esquemas terapêuticos para o tratamento do MM nos escores.

A dissertação é importante para o contexto brasileiro, uma vez que fornece um instrumento com aplicação na assistência e em estudos acadêmicos. Além disso, entende-se que os resultados refletem a realidade do Brasil, uma vez que a avaliação dos esquemas compreende as opções de tratamento disponibilizadas no país, sobretudo em relação ao arsenal do Sistema Único de Saúde.

## REFERÊNCIAS

- 1 COWAN, A. J. et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **JAMA Oncol**, v. 4, n. 9, p. 1221-1227, Sep 1 2018. ISSN 2374-2437.
- 2 BRASIL. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. SAÚDE, M. D.; SILVA, I. N. D. C. J. A. G. D., *et al.* Rio de Janeiro, RJ 2017.
- 3 DURIE, B. G. M. Mieloma Múltiplo: Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento. São Paulo, SP, 2017. Disponível em: < <https://www.myeloma.org.br/publicacoes.php> >. Acesso em: Dec 12.
- 4 ZALETA, A. K. et al. Symptom Burden, Perceived Control, and Quality of Life Among Patients Living With Multiple Myeloma. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 18, n. 8, p. 1087-1095, Aug 2020. ISSN 1540-1413 (Electronic). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32755984> >.
- 5 WARSAME, R.; D'SOUZA, A. Patient Reported Outcomes Have Arrived: A Practical Overview for Clinicians in Using Patient Reported Outcomes in Oncology. **Mayo Clin Proc**, v. 94, n. 11, p. 2291-2301, Nov 2019. ISSN 1942-5546 (Electronic). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31563425> >.
- 6 LUDWIG, H. et al. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. **Blood Cancer J**, v. 9, n. 3, p. 23, Feb 22 2019. ISSN 2044-5385.
- 7 STEWART, A. K. et al. Health-Related Quality-of-Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. **J Clin Oncol**, v. 34, n. 32, p. 3921-3930, Nov 10 2016. ISSN 0732-183x.
- 8 GRANT, S. R. et al. Non-English language validation of patient-reported outcome measures in cancer clinical trials. **Support Care Cancer**, v. 28, n. 6, p. 2503-2505, Jun 2020. ISSN 1433-7339 (Electronic). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32189098> >.
- 9 DE VET, H. et al. **Measurement in Medicine - A practical Guide**. New York: United States of America by Cambridge University Press, 2011.

- 10 EORTC. EORTC Quality of life. Belgium, 2019. Disponível em: < <https://qol.eortc.org/modules/> >. Acesso em: fev 2019.
- 11 AARONSON, N. K. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. **J Natl Cancer Inst**, v. 85, n. 5, p. 365-76, Mar 3 1993. ISSN 0027-8874.
- 12 COCKS, K. et al. An international field study of the reliability and validity of a disease- specific questionnaire module (the QLQ- MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. **European Journal of Cancer**, v. 43, n. 11, p. 1670-1678, 2007. ISSN 0959-8049.
- 13 ETTO, L. Y. et al. Autologous stem cell transplantation improves quality of life in economically challenged, Brazilian multiple myeloma patients. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 66, n. 11, p. 1855-9, 2011. ISSN 1807-5932.
- 14 CHAKRABORTY, R. et al. Health-Related Quality of Life after Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 24, n. 8, p. 1546-1553, Aug 2018. ISSN 1523-6536 (Electronic). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29626515> >.
- 15 VOGL, D. T. et al. Long-term health-related quality of life in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma receiving lenalidomide and dexamethasone. **Leukemia & Lymphoma**, v. 59, n. 2, p. 398-405, 2018. ISSN 1042-8194.
- 16 WHO, W. H. O. **Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020**. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2013.
- 17 INCA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. VIGILÂNCIA, I. N. D. C. J. A. G. D. S.-C. D. P. E. Rio de Janeiro, RJ 2017.
- 18 WHO, W. H. O. Global Cancer Observatory. France, 2019. Disponível em: < <http://gco.iarc.fr/> >. Acesso em: fev 2019.
- 19 MELO, N. O atual cenário da mortalidade do mieloma múltiplo no Brasil. São Paulo, 2018. Disponível em: < <https://bit.ly/2WeiQov> >. Acesso em: dez 2018.
- 20 SILVA, R. O. D. P. **Mieloma Múltiplo: Estudo Prognóstico e verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde**. 2007. 137 (Mestre). Faculdade de Medicina, UFMG, Universidade Federal de Minas Gerai, Belo Horizonte.

- 21 RAO, K. V.; PICK, A. M. Chapter 136: Multiple Myeloma. In: HILL, M. G. (Ed.). **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**, 2011.
- 22 RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**, v. 93, n. 8, p. 1091-1110, 2018. ISSN 0361-8609.
- 23 BRASIL. **Portaria Nº 708, de 6 de agosto 2015 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO 2015.** SAÚDE, M. D. Brasília: Ministério da Saúde 2015.
- 24 COSTELLO, C. Therapy sequencing strategies in multiple myeloma: who, what and why? **Future Oncology**, v. 14, n. 2, p. 95-100, 2018. ISSN 14796694.
- 25 INCA. **Condutas do INCA: Cuidados Paliativos Oncológicos - Controle de Sintomas:** Revista Brasileira de Cancerologia. 48: 191 - 211 p. 2002.
- 26 PEREIRA, E. E. B.; SANTOS, N. B. D.; SARGES, E. D. S. N. F. Avaliação da capacidade funcional do paciente oncogeriatrico hospitalizado. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 5, p. 37-44, 2014. ISSN 2176-6223. Disponível em: <[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2176-62232014000400005&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232014000400005&nrm=iso)>.
- 27 POLO, L. H. V.; MORAES, M. W. Performance de Zubrod e Índice de Karnofsky na avaliação da qualidade de vida de crianças oncológicas. **Einstein**, v. 7, n. 3, 2009.
- 28 SOEKOJO, C. Y. et al. Immunotherapy in Multiple Myeloma. **Cells**, v. 9, n. 3, Mar 3 2020. ISSN 2073-4409 (Electronic). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32138182>>.
- 29 BRASIL. **Manual de Bases técnicas da Oncologia - SIA/SUS - Sistemas de Informações Ambulatoriais** Ministério da Saúde: 164 p. 2019.
- 30 \_\_\_\_\_. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2018. ESTRATÉGICOS**, D. D. A. F. E. I. Ministério da Saúde: 218 p. 2018.
- 31 SAÚDE., B. M. D. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 393, de 26 de Maio de 2020. Dispõe sobre a atualização das indicações terapêuticas de medicamentos à base de lenalidomida.** SANITÁRIA, D. C. D. A. N. D. V. Diário Oficial da União 28 mai 2020; Seção 1: ANVISA 2020.

- 32 PESSOA DE MAGALHAES FILHO, R. J. et al. Analysis of Availability and Access of Anti-myeloma Drugs and Impact on the Management of Multiple Myeloma in Latin American Countries. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk**, v. 19, n. 1, p. e43-e50, Jan 2019. ISSN 2152-2669 (Electronic). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30297171> >.
- 33 GORDIA, A. P. et al. Qualidade de vida: contexto histórico, definição, avaliação e fatores associados. **Revista Brasileira de Qualidade de Vida**, v. 3, n. 1, 2011.
- 34 ALMEIDA, M. A. B.; GUTIERREZ, G. L.; MARQUES, R. **Qualidade de vida: Definição, conceitos e interfaces com outras áreas de pesquisa**. São Paulo: Escola de Artes, Ciências e Humanidades – EACH/USP, 2012.
- 35 NORONHA, D. D. et al. Qualidade de vida relacionada à saúde entre adultos e fatores associados: um estudo de base populacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 2, p. 463-474, 2016. ISSN 1678-4561.
- 36 RODRIGUES, M. A. L. **QUALIDADE DE VIDA E SATISFAÇÃO COM OS CUIDADOS RECEBIDOS DAS DOENTES COM CARCINOMA DA MAMA EM TRATAMENTO COM QUIMIOTERAPIA POR VIA ENDOVENOSA** 2007. 176 (Mestre). Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto.
- 37 FLECK, M. P. D. A. et al. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n. 1, p. 19-28, 1999. ISSN 1809-452X.
- 38 WHO. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. **Social Science and Medicine**, v. 41, n. 10, p. 1403-1409, 1995. ISSN 02779536.
- 39 SITLINGER, A.; ZAFAR, S. Y. Health-Related Quality of Life: The Impact on Morbidity and Mortality: The Impact on Morbidity and Mortality. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 27, n. 4, p. 675-684, 2018. ISSN 1055-3207.
- 40 DE SANTANA SILVA, E. Historicidade e olhares sobre o processo saúde-doença: uma nova percepção. **Revista Sustinere**, v. 4, n. 2, p. 171-187, 2016.
- 41 GUYATT, G.; FEENY, D.; PATRICK, D. L. MEASURING HEALTH-RELATED QUALITY-OF-LIFE. **Annals Of Internal Medicine**, v. 118, n. 8, p. 622-629, 1993. ISSN 0003-4819.

- 42 ROMNEY, D. M.; JENKINS, C. D.; BYNNER, J. M. A Structural Analysis of Health- Related Quality of Life Dimensions. **Human Relations**, v. 45, n. 2, 1992.
- 43 FDA, F. A. D. A. **Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims**. Silver Spring, MD 2009.
- 44 SANTOS, V. L. C. D. G. et al. Quality of life in patients with chronic wounds: magnitude of changes and predictive factors. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 51, n. 0, 2017. ISSN 1980-220X.
- 45 GROENVOLD, M. et al. Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. **Breast Cancer Res Treat**, v. 105, n. 2, p. 209-19, Oct 2007. ISSN 0167-6806.
- 46 AGUIAR, C. C. T. et al. Instrumentos de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde no diabetes melito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 6, p. 931-939, 2008. ISSN 1677-9487.
- 47 GROUP., T. W. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment. **Psychological Medicine**, v. 28, n. 3, p. 551-558, 1998. ISSN 00332917.
- 48 CAMELIER, A. A. Avaliação Da Qualidade De Vida Relacionada À Saúde Em Pacientes Com Dpoc: Estudo De Base Populacional Com O Sf-12 Na Cidade De São Paulo-Sp. 2004. 164 (Doutor). Pós-Graduação em Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.
- 49 FERREIRA, A. C. et al. Quality of life predictors for people living with HIV/AIDS in an impoverished region of Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 51, n. 6, p. 743-751, Nov-Dec 2018. ISSN 0037-8682.
- 50 EORTC, Q. O. L. G. **EORTC QLQ-C30 Scoring Manual**. BELGIUM 2001.
- 51 MARTINELLI, F. et al. Examining the relationships among health-related quality-of-life indicators in cancer patients participating in clinical trials: a pooled study of baseline EORTC QLQ-C30 data. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**, v. 11, n. 5, p. 587-99, Oct 2011. ISSN 1473-7167.
- 52 KUMAR, S. K. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. **Leukemia**, v. 28, n. 5, p. 1122, 2013. ISSN 0887-6924.

- 53 MIKHAEL, J. R. et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. **Mayo Clinic proceedings**, v. 88, n. 4, p. 360, 2013.
- 54 JORDAN, K. et al. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study.(ORIGINAL ARTICLE)(Clinical report). v. 22, n. 2, p. 417, 2014. ISSN 0941-4355.
- 55 RAMSENTHALER, C. et al. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. **BMC cancer**, v. 16, n. 1, p. 427, 2016.
- 56 KVAM, A. K.; FAYERS, P.; WISLOFF, F. What changes in health-related quality of life matter to multiple myeloma patients? A prospective study\*. **European Journal of Haematology**, Oxford, UK, v. 84, n. 4, p. 345-353, 2010. ISSN 0902-4441.
- 57 SONNEVELD, P. et al. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. **Leukemia**, v. 27, n. 10, p. 1959-69, Oct 2013. ISSN 1476-5551 (Electronic). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23783393> >.
- 58 NIELSEN, L. K. et al. Methodological aspects of health-related quality of life measurement and analysis in patients with multiple myeloma. **British journal of haematology**, 2019.
- 59 PASQUALI, L. **Psicometria: Teoria dos Testes na psicologia e na educação**. 1. Editora Vozes, 2011.
- 60 MOKKINK, L. B. et al. **COSMIN checklist manual**. Netherlands: EMGO Institute for Health and Care Research - Department of Epidemiology and Biostatistics: 56 p. 2012.
- 61 COLUCI, M. Z. O.; ALEXANDRE, N. M. C.; MILANI, D. Construção de instrumentos de medida na área da saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 3, p. 925-936, 2015. ISSN 1678-4561.
- 62 PRINSEN, C. A. C. et al. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. **Qual Life Res**, v. 27, n. 5, p. 1147-1157, May 2018. ISSN 0962-9343.

- 63 STEAD, M. et al. Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma. **British Journal of Haematology**, Oxford, U.K. and Cambridge, USA, v. 104, n. 3, p. 605-611, 1999. ISSN 0007-1048.
- 64 KOLLER, M. et al. Translation procedures for standardised quality of life questionnaires: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) approach. **European Journal of Cancer**, v. 43, n. 12, p. 1810-1820, 2007. ISSN 0959-8049.
- 65 KULIŚ, D. et al. **EORTC Quality Of Life Group -Translation Procedure**. GROUP, E. Q.: EORTC. 2020 2017.
- 66 AHMADZADEH, A. et al. Reliability and Validity of an Iranian Version of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients with Multiple Myeloma: the EORTC QLQ-MY20. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 17, n. 1, p. 255-9, 2016. ISSN 1513-7368.
- 67 ESPINOZA-ZAMORA, J. et al. Quality of life in multiple myeloma: clinical validation of the Mexican-Spanish version of the QLQ-MY20 instrument. **Annals of Hematology**, Berlin/Heidelberg, v. 94, n. 6, p. 1017-1024, 2015. ISSN 0939-5555.
- 68 KONTODIMOPOULOS, N. et al. Reliability and Validity of the Greek QLQ-C30 and QLQ-MY20 for Measuring Quality of Life in Patients with Multiple Myeloma. **The Scientific World Journal**, v. 2012, 2012.
- 69 GRACA PEREIRA, M. et al. Validation of the Quality of Life Multiple Myeloma Module Questionnaire (QLQ-MY20) in Portuguese myeloma patients. **Eur J Cancer Care (Engl)**, p. e13128, Jul 4 2019. ISSN 0961-5423.
- 70 CAMPOS, J. et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30: factorial models to Brazilian cancer patients. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 16, n. 1, p. eAO4132, 2018. ISSN 1679-4508.
- 71 PAIVA, C. et al. Further evaluation of the EORTC QLQ-C30 psychometric properties in a large Brazilian cancer patient cohort as a function of their educational status. **Supportive Care in Cancer**, Berlin/Heidelberg, v. 22, n. 8, p. 2151-2160, 2014. ISSN 0941-4355.
- 72 VITTINGHOFF, E.; MCCULLOCH, C. E. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. **Am J Epidemiol**, v. 165, n. 6, p. 710-8, Mar 15 2007. ISSN 0002-9262 (Print)

- 0002-9262 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182981>>.
- 73 LUO, J. et al. Comparative effectiveness and safety of thalidomide and lenalidomide in patients with multiple myeloma in the United States of America: A population-based cohort study. **Eur J Cancer**, v. 70, p. 22-33, Jan 2017. ISSN 1879-0852 (Electronic)
- 0959-8049 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866096>>.
- 74 PAIVA, C. et al. Further evaluation of the EORTC QLQ-C30 psychometric properties in a large Brazilian cancer patient cohort as a function of their educational status. **Support Care Cancer**, Berlin/Heidelberg, v. 22, n. 8, p. 2151-2160, 2014. ISSN 0941-4355.
- 75 NUNES, B. P. et al. Multimorbidity: The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil). **Rev. Saúde Públ.**, v. 52, n. Suppl 2, p. 10s, 2018. ISSN 0034-8910.
- 76 GUTHRIE, B. et al. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. **BMC Med**, v. 13, p. 74, Apr 7 2015. ISSN 1741-7015 (Electronic). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25889849>>.
- 77 ESPINOZA-ZAMORA, J. et al. Quality of life in multiple myeloma: clinical validation of the Mexican-Spanish version of the QLQ-MY20 instrument. **Ann Hematol.**, Berlin/Heidelberg, v. 94, n. 6, p. 1017-1024, 2015. ISSN 0939-5555.
- 78 TAVAKOL, M.; DENNICK, R. Making sense of Cronbach's alpha. **Int. J. Med. Educ.**, v. 2, p. 53, 2011.
- 79 DMITRIENKO, A.; CHUANG-STEIN, C.; D'AGOSTINO, R. **Pharmaceutical Statistics Using SAS: A Practical Guide**. North Carolina: 2007.

## APÊNDICES E ANEXOS

### APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado para participar de um estudo sobre os medicamentos que você utiliza ou vai utilizar durante o seu tratamento nessa unidade/clínica. Este estudo tem como objetivo identificar e avaliar efeitos colaterais e as mudanças na qualidade de vida de pessoas que usam talidomida e os outros medicamentos para o seu problema de saúde. Neste estudo desejamos também conhecer os motivos que levam as pessoas a não utilizar a talidomida e os demais medicamentos da forma como os profissionais de saúde orientaram.

Você está sendo convidado a participar desse estudo por ser paciente em um dos estabelecimentos que disponibilizam talidomida ou outros medicamentos que possuem as mesmas indicações. Você será entrevistado durante seu tratamento para obtermos informações sobre seu estado de saúde e seu tratamento. Também iremos consultar seu prontuário médico para obter informações complementares sobre seu tratamento.

A participação na pesquisa não trará benefício direto para você, mas os dados coletados nessa pesquisa ajudarão a melhorar o conhecimento sobre a segurança dos medicamentos que você e outras pessoas utilizam, contribuindo para seu uso adequado. Dessa forma, a pesquisa será benéfica indiretamente a todos os usuários do medicamento, profissionais de saúde e para o Sistema Único de Saúde (SUS) como um todo.

#### **CUSTOS, NÃO REMUNERAÇÃO OU COMPENSAÇÃO**

Sua participação neste estudo não terá nenhum custo para você e nem será remunerada.

#### **RISCOS E DESCONFORTOS**

Esse estudo não vai modificar seu tratamento. A entrevista não será gravada, nem filmada. Assim os riscos de procedimentos dessa pesquisa são mínimos e podem estar relacionados a algum incômodo durante a realização da entrevista. Você tem a liberdade de não responder alguma pergunta da entrevista. Um inconveniente para você será o tempo a mais no hospital/clínica para responder à entrevista. Para minimizar quaisquer desconfortos, propõe-se realizar a entrevista em momento oportuno, de forma breve e objetiva, buscando gerar mínimo incômodo e evitando constrangimentos. Além disso, todos os seus dados serão mantidos em sigilo conforme explicado no item a seguir.

#### **CONFIDENCIALIDADE**

A garantia de sigilo e privacidade dos seus dados, de acordo com as normas brasileiras, será assegurada. Toda informação obtida durante este estudo, incluindo os registros médicos, dados pessoais e da pesquisa são confidenciais. Todo documento obtido durante a pesquisa onde haja informações de sua identidade pessoal, tais como seu nome, endereço e outros dados, permanecerão sob sigilo no Centro de Estudos de Medicamentos – CEMED, vinculado ao departamento de Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da UFMG, por um período de cinco anos após o término da pesquisa, conforme Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Caso seja de seu interesse, você tem o direito de acessar seus dados junto ao investigador do estudo e pedir correções, em situações que estes estejam errados ou incompletos.

#### **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA**

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, você não é obrigado a participar. Caso você recuse participar deste estudo, você não será penalizado de nenhuma forma, nem deixará de receber o devido tratamento médico. Os dados coletados serão avaliados por estudantes do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, da Faculdade de Farmácia da UFMG. Em qualquer fase do estudo, você terá acesso ao investigador e sua equipe para esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do Participante

## OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – COEP da UFMG, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005, Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG. Telefone: (31)3409-4592. Email: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br).

O Investigador Principal deste estudo é a Dra. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua, que pode ser contatada no seguinte endereço: Av. Antônio Carlos, 6627 - Campus Pampulha - Belo Horizonte/MG – Brasil, Faculdade de Farmácia/UFMG, Sala 1056, Bloco 2 e Telefone: (31)3409-6859 ou (31)3409-6854 (CEMED). Email: [cmenezespadua@gmail.com](mailto:cmenezespadua@gmail.com).

Este estudo foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e está de acordo com as normas nacionais e internacionais para sua realização. Se você tiver alguma dúvida ou quiser alguma informação adicional sobre seus direitos como participante de pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com o Comitê Ética em Pesquisa – COEP/UFMG.

## CONSENTIMENTO

Declaro que li ou leram para mim o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.

Concordo em participar desse estudo e entendo que minha participação é voluntária e que posso me recusar a participar ou posso sair do estudo a qualquer momento. Caso eu recuse participar deste estudo, não serei penalizado de nenhuma forma e minha decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual tenho direito. Receberei uma via assinada deste consentimento.

### Identificação do paciente ou responsável

---

Nome:

---

Documento de identidade nº:

---

Data de nascimento:

---

Assinatura:

---

Local e Data:

---

### Identificação do investigador/pessoa que conduziu o esclarecimento sobre o TCLE

---

Nome:

---

Assinatura:

---

Data:

---

## APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO PARA ENTREVISTA DOS PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

### Avaliação Socioeconômica

Iniciais do paciente: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_

Data da 1ª entrevista: \_\_/\_\_/\_\_ Data do início do tratamento: \_\_/\_\_/\_\_

Local de tratamento: \_\_\_\_\_

Sexo: ( )F ( )M Data de nascimento: \_\_/\_\_/\_\_ Telefone de contato: ( ) \_\_\_\_\_

- Qual é sua cor de pele: ( ) branca ( ) negra ( ) amarela ( ) parda ( ) não quis responder

- Qual é sua Renda Familiar: \_\_\_\_\_

### Escolaridade

- Até que série o Sr (a Sra) estudou?: \_\_\_\_\_

### Ocupação

- O Sr (a Sra) trabalha?: ( ) Sim ( ) Não

Se sim, com o que? \_\_\_\_\_

Se não, por que não? \_\_\_\_\_

### Estilo de vida

- O Sr (a Sra) fuma? ( ) Sim ( ) Não

- O Sr (a Sra) faz uso de bebidas alcoólicas? ( ) Sim ( ) Não

- O Sr (a Sra) pratica alguma atividade física? ( ) Sim ( ) Não Qual? \_\_\_\_\_

### Avaliação clínica

- Por que o Sr (a Sra) vai fazer ou está fazendo esse tratamento?

\_\_\_\_\_

- Quais as orientações o médico te deu sobre o tratamento?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- O Sr (a Sra) tem algum problema de saúde? ( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual(is)?

Doença relatada pelo paciente	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
	Baseline	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Pós-TTO

- O Sr (a Sra) usa algum medicamento? ( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual(is)? (preencher na 1ª coluna e marcar com x na data relatada)

Medicamento relatado pelo paciente	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
	Baseline	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Pós-TTO

- O Sr. (a Sra) já apresentou algum dos seguintes sintomas/eventos adversos seguintes?  
(marcar X)

Eventos Adversos	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
	Baseline	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Pós-TTO
Sonolência							
Cansaço/Fadiga							
Rash/descamação							
Pele seca							
Enjoo/Náusea							
Diarreia							
Intestino preso/Constipação							
Vômito							
Ganho de peso							
Perda de peso							
Febre >38°C							
Convulsão							
Tontura							
Inchaço/Edema							
Trombose							
Embolia							
Problema cardíaco /Insuficiência Cardíaca							
Pressão baixa/Hipotensão							
Problema de fígado / Insuficiência hepática							
Hepatite							
Fraqueza							
Dormência							
Alteração na sensibilidade/Parestesias e distesias							
Formigamento							
Perda de equilíbrio							
Dor*							
Outros _____							
_____							
_____							

## APÊNDICE C – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS DE PRONTUÁRIOS MÉDICOS DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

### Avaliação clínica

ID \_\_\_\_\_ Prontuário \_\_\_\_\_ Data do Diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### - Ao diagnóstico do Mieloma Múltiplo:

Hb \_\_\_\_\_ g/dl GB \_\_\_\_\_ mm<sup>3</sup> Plasmócitos \_\_\_\_\_ % Plaquetas \_\_\_\_\_ mm<sup>3</sup> Ca \_\_\_\_\_ mg/dl Ca<sup>++</sup> \_\_\_\_\_ mEq AU \_\_\_\_\_ mg/dl DHL \_\_\_\_\_ UI

U \_\_\_\_\_ mg/dl Crt \_\_\_\_\_ mg/dl Alb \_\_\_\_\_ g/dl g \_\_\_\_\_ g/dl b \_\_\_\_\_ g/dl Ig \_\_\_\_\_ mg/dl b2 microglobulina \_\_\_\_\_ mg/l

Il 6 \_\_\_\_\_ PCR \_\_\_\_\_ Proteinúria 24h \_\_\_\_\_ Cadeia leve \_\_\_\_\_

ESCALA LESÕES ÓSSEAS (RX): 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( )

#### - Estadiamento clínico

ESTADIAMENTO CLÍNICO DE D'URIE & SALMON: ( ) I ( ) II ( ) III ( ) a ( ) b

ISS (Sistema de Estadiamento Internacional): ( ) I ( ) II ( ) III

- Performance status: ( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5

- Elegível para transplante autólogo? ( ) Sim ( ) Não

- Comorbidades: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### - Medicamentos de uso prévio:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### - Medicamentos de uso concomitante:

\_\_\_\_\_







	Gama G													
	Ureia													
	Creatinina													
	AST													
	ALT													
	FA													
	Gama GT													
	Glicose													
	Cálcio Total													
	LDH													

**Resposta ao final do tratamento:**

Resposta global (ORR) (  ); resposta completa (CR) (  ); resposta parcial muito boa (VGPR) (  ); resposta parcial (PR) (  ); doença estável (SD) (  ) ou progressão da doença (DP) (  ).

Duração da resposta (DOR) (  ); sobrevida global (  ); sobrevida livre de progressão (PFS) (  ) ou

Óbito? (  ) Sim (  ) Não - Causa do óbito: \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

## ANEXO A – PARECER DE APRECIÇÃO DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EVENTOS ADVERSOS, ADESÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

**Pesquisador:** Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 05400818.3.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.188.543

#### Apresentação do Projeto:

O mieloma múltiplo é um câncer incurável das células monoclonais do plasma localizadas na medula óssea. Corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10% a 15% das neoplasias hematológicas, embora sejam escassas as estimativas de diagnóstico desse câncer. O tratamento para mieloma múltiplo vem se desenvolvendo recentemente. No início dos anos 2000, com a introdução dos imunomoduladores (como talidomida e lenalidomida) e inibidores de protease (como o bortezomibe), a expectativa de vida dos pacientes aumentou entre cinco a dez anos aproximadamente. Apesar das maiores taxas de sobrevivência, o mieloma múltiplo mantém-se incurável e, na maioria dos pacientes, a doença tende a progredir após o tratamento. No Brasil, não há protocolo de tratamento bem definido, ficando a critério médico o esquema terapêutico mais adequado para cada paciente. Além disso, os eventos adversos apresentados pelos pacientes costumam ser o fator limitante do tratamento, comprometendo a adesão e a qualidade de vida. A falta de Diretrizes bem estabelecidas e de estudos clínicos que comparem diretamente os diferentes esquemas de tratamento, cria a necessidade de se compreender melhor quais seriam as melhores escolhas terapêuticas para estes pacientes. Neste contexto, o estudo tem como objetivo avaliar a segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo. Aspectos importantes relacionados ao tratamento, como a adesão ao tratamento, a presença de comorbidades, o uso de múltiplos medicamentos e a qualidade de vida dos pacientes serão também avaliados. Trata-se de estudo observacional, que consiste no

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.186.543

acompanhamento de pacientes (estudo de coorte), recém-diagnosticados, ao longo da terapia de indução e análise seccional de pacientes em qualquer tempo de tratamento para mieloma múltiplo, em serviços de saúde de Belo Horizonte. Serão avaliados eventos adversos graves (desfecho) e fatores sociodemográficos/socioeconômicos, clínicos e relacionados ao tratamento, como adesão e polifarmácia, além de avaliação da qualidade de vida dos pacientes. Este estudo será importante na tomada de decisão clínica e no planejamento de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Hipótese:**

Pacientes em tratamento para mieloma múltiplo, que contenha talidomida apresentam qualidade de vida, adesão ao tratamento e perfil de segurança diferentes de pacientes cujos tratamentos não incluem este medicamento.

**Objetivo Primário:**

Avaliar a segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo.

**Objetivo Secundário:**

- Descrever as características sociodemográficas/socioeconômicas, clínicas, relacionadas ao uso de medicamentos e qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo;
- Estimar a incidência (tempo até ocorrência) de eventos adversos graves entre pacientes em tratamento de mieloma múltiplo utilizando esquemas terapêuticos com e sem talidomida, e verificar potenciais fatores associados.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os riscos para os pacientes serão aqueles inerentes à própria patologia e inerentes ao tratamento, como reações adversas. Participar da pesquisa em questão não trará riscos adicionais ao paciente, uma vez que o tratamento definido pelos médicos e a conduta médica não serão alterados em nenhuma hipótese pelo grupo de pesquisa, pois se trata de estudo observacional. Algum constrangimento poderá ocorrer no momento da entrevista durante o relato de informações como renda, religião, escolaridade. O paciente será informado de que a recusa em responder quaisquer perguntas não trará prejuízo em relação a sua participação no estudo ou ao seu atendimento no serviço de saúde. O anonimato dos pacientes será preservado com banco de dados codificados e

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Si 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.186.543

acesso restrito aos envolvidos na pesquisa. A entrevista não será gravada, nem filmada. Um inconveniente para os pacientes envolvidos será o tempo a mais no hospital/clínica para responder à entrevista. Para minimizar quaisquer desconfortos, propõe-se realizar a entrevista em momento oportuno, de forma breve e objetiva, buscando gerar mínimo incômodo e evitando constrangimentos. O nome do paciente não constará em nenhuma publicação do estudo, pois os dados serão analisados agrupados, de modo que não permita a identificação de participantes.

**Benefícios:**

Os benefícios para os participantes serão indiretos, considerando-se que os conhecimentos obtidos a partir do estudo poderão promover melhoria na qualidade, segurança e assistência para os pacientes. Além disso, o estudo poderá ser um direcionador para tomada de decisão de profissionais de saúde atuantes no cuidado dos pacientes com mieloma múltiplo, contribuindo para o estabelecimento de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante para a Farmacologia, Medicina (Hematologia, Oncologia, Saúde Pública). Término previsto para 30/11/2021. O estudo terá como Centros Coparticipantes: ASSOCIACAO MARIO PENNA, Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais, HEMATOLOGICA - CLINICA DE HEMATOLOGIA S/A. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Departamento Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da UFMG e pelos responsáveis nos centros co-participantes.

Em relação ao TCLE, recomenda-se numerar as páginas, acrescentar o correio eletrônico da Pesquisadora responsável e acrescentar informações sobre o armazenamento do material obtido na pesquisa (onde, por quanto tempo serão arquivados).

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

Esse parecer foi elaborado com base nos seguintes documentos anexados:

- Informações Básicas do Projeto;
- Folha de Rosto;
- Projeto Detalhado / Brochura Investigador;
- Orçamento;
- Parecer Hematologia do HC-UFMG;
- Parecer Farmácia do HC-UFMG;
- Email de aceite do Instituto Mário Penna;
- Parecer aprovado pelo Departamento Farmácia Social;

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.196.543

- Parecer de aprovação e aceite do projeto pela Hematológica;
- Parecer GEP - HC-UFMG;
- Cronograma de execução da pesquisa;
- TCLE.

**Recomendações:**

Recomenda-se que o projeto de pesquisa "EVENTOS ADVERSOS, ADESÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO" da Pesquisadora Responsável Profa Dra Cristiane Aparecida Menezes de Pádua seja aprovado, solicitando gentileza de realizar pequenos ajustes no TCLE (numerar as páginas, acrescentar o correio eletrônico da Pesquisadora responsável e acrescentar informações sobre o armazenamento do material obtido na pesquisa).

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

Projeto aprovado, com recomendação de que sejam realizados pequenos ajustes no TCLE (numerar as páginas, acrescentar o correio eletrônico da Pesquisadora responsável e acrescentar informações sobre o armazenamento do material obtido na pesquisa).

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1258338.pdf	20/12/2018 11:30:32		Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoAssinada.PDF	20/12/2018 11:28:51	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMM.pdf	20/12/2018 11:28:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	20/12/2018 11:28:09	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.186.543

Outros	Parecer_Hematologia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:46:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_FAS_UFMG.pdf	18/12/2018 16:38:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Aceite_Hematologica.pdf	18/12/2018 16:37:53	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Email_Aceite_Instituto_Mario_Penna.pdf	18/12/2018 16:37:29	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_farmacia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:54	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_GEP_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:28	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	18/12/2018 16:32:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	18/12/2018 16:21:01	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 08 de Março de 2019

Assinado por:

Eliane Cristina de Freitas Rocha  
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO  
ESTADO DE MINAS GERAIS -  
FHEMIG



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EVENTOS ADVERSOS, ADESÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

**Pesquisador:** Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 05400818.3.3004.5119

**Instituição Proponente:** Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.374.819

**Apresentação do Projeto:**

- Estudo reencaminhado ao CEP para a solução de Pendências.

Projeto devidamente encaminhado, contando com aprovação do CEP da Instituição Proponente – UFMG - Número do Parecer: 3.305.726 de 06 de Maio de 2019.

O projeto conta com introdução e justificativa consistentes e bem referenciados. O estudo tem como objetivo avaliar a segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo. Aspectos importantes relacionados ao tratamento, como a adesão ao tratamento, a presença de comorbidades, o uso de múltiplos medicamentos e a qualidade de vida dos pacientes serão também avaliados. Trata-se de estudo observacional, que consiste no acompanhamento de pacientes (estudo de coorte), recém-diagnosticados, ao longo da terapia de indução e análise seccional de pacientes em qualquer tempo de tratamento para mieloma múltiplo, em serviços de saúde de Belo Horizonte. Serão avaliados eventos adversos graves (desfecho) e fatores sociodemográficos/socioeconômicos, clínicos e relacionados ao tratamento, como adesão e polifarmácia, além de avaliação da qualidade de vida dos pacientes. Este estudo será importante na tomada de decisão clínica e no planejamento de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

**Endereço:** Alameda Vereador Álvaro Celso, 100

**Bairro:** Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br

ANEXO B – EORTC QLQ-C30 (*Quality of Life Questionnaire of Cancer Patients-30*)  
Versão 3.0

	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
1. Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4
<b>Durante a última semana:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Muito</b>
6. Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido(a)?	1	2	3	4

25. Você tem tido dificuldade para se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

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

29. Como você classificaria a sua <u>saúde</u> em geral, durante a última semana?						
1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima
30. Como você classificaria a sua <u>qualidade de vida</u> em geral, durante a última semana?						
1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima

ANEXO C – EORTC QLQ-MY20 (*Quality of Life Questionnaire of Multiple Myeloma-20*)

<b>Durante a semana que passou, você:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Muito</b>
<b>31. Teve dor nos ossos?</b>	1	2	3	4
<b>32. Teve dor nas costas?</b>	1	2	3	4
<b>33. Teve dor nos quadris?</b>	1	2	3	4
<b>34. Teve dor no braço ou no ombro?</b>	1	2	3	4
<b>35. Teve dor no peito?</b>	1	2	3	4
<b>36. Em caso afirmativo: a dor aumentou com a atividade?</b>	1	2	3	4
<b>37. Sentiu-se sonolento?</b>	1	2	3	4
<b>38. Sentiu sede?</b>	1	2	3	4
<b>39. Sentiu-se mal?</b>	1	2	3	4
<b>40. Teve boca seca?</b>	1	2	3	4
<b>41. Teve queda de cabelo?</b>	1	2	3	4
<b>42. Em caso afirmativo: você se aborreceu com a queda de cabelo?</b>	1	2	3	4
<b>43. Teve dormência (formigamento) nas mãos ou pés?</b>	1	2	3	4
<b>44. Sentiu-se inquieto ou agitado?</b>	1	2	3	4
<b>45. Teve acidez ou azia?</b>	1	2	3	4
<b>46. Teve ardência ou irritação nos olhos?</b>	1	2	3	4
<b>47. Você se sentiu fisicamente menos atraente como resultado de sua doença ou de seu tratamento?</b>	1	2	3	4
<b>48. Tem pensado na sua doença?</b>	1	2	3	4
<b>49. Tem se preocupado com morrer?</b>	1	2	3	4
<b>50. Tem se preocupado com a sua saúde no futuro?</b>	1	2	3	4

## ANEXO D – AUTORIZAÇÕES DO EORTC PARA UTILIZAÇÃO DOS INSTRUMENTOS QLQ-C30 E QLQ-MY20

---

From: <[qlqc30@eortc.be](mailto:qlqc30@eortc.be)>  
Date: 2018-08-14 18:15 GMT-03:00  
Subject: QLQ-C30 download request from Cristiane de Padua  
To: [campadua@farmacia.ufmg.br](mailto:campadua@farmacia.ufmg.br)

Dear Sir/Madam,

Please find below the links where you can download the documents you requested.

Best regards,

Your data:

Title: Dr  
Firstname: Cristiane  
Lastname: de Padua  
Hospital/Institution: Universidade Federal de Minas Gerais  
Address: Av. Antônio Carlos, 6627 - Campus Pampulha,  
County/State: MG  
Postal Code: 31270-901  
Country: Brazil  
Phone: +553134096859  
Fax: +55 3134096862  
Email: [campadua@farmacia.ufmg.br](mailto:campadua@farmacia.ufmg.br)  
Protocol: 00000

Documents requested:

QLQ-C30 Core Questionnaire in Portuguese  
QLQ-C30 Scoring Manual  
Scoring Instructions: Myeloma MY20

URLs:

<http://www.eortc.be/qol/files/C30/QLQ-C30%20PortugueseBrazilian.pdf>  
<http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>  
[http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/MY20\\_summary.pdf](http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/MY20_summary.pdf)

---

**Your request for an EORTC-questionnaire Request ID : 58054**

1 mensagem

---

**no-reply@eortc.be** <no-reply@eortc.be>  
Para: malta.jessicas@gmail.com

Dear Jessica Malta,

Thank you for registering on the EORTC Quality of Life Group website.

Your registration to obtain permission to use our tools has been approved. During the registration process you agreed to our terms and conditions regarding the academic use of our questionnaires. You can review the terms and conditions [here](#).

Please find below the links to the requested tools:

[Myeloma Module \(MY20\) - Portuguese \(Brazil\)](#)  
[QLQ-C30 Core Questionnaire - Portuguese \(Brazil\)](#)

**Scoring Manuals:**

[MY20 Scoring Manual](#)

## ANEXO E – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO



**VALIDITY AND RELIABILITY OF THE QLQ-MY20 MODULE  
FOR ASSESSING THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN  
BRAZILIANS WITH MULTIPLE MYELOMA**

Journal:	<i>European Journal of Cancer Care</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Keywords:	Health-related quality of life, QLQ-MY20, Validity, Reliability, Multiple myeloma, Patient-Reported Outcome Measures

SCHOLARONE™  
Manuscripts