

Universidade Federal de Juiz de Fora
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

Juliana Barroso Rodrigues Guedes

**HORMONIOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA:
fatores associados à adesão e persistência ao tratamento**

Juiz de Fora
2016

Juliana Barroso Rodrigues Guedes

**HORMONIOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA:
fatores associados à adesão e persistência ao tratamento**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, área de concentração: Processo Saúde-Doecimento e seus Determinantes, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Isabel Cristina Gonçalves Leite

Coorientador: Prof. Dr. Maximiliano Ribeiro Guerra

Juiz de Fora
2016

JULIANA BARROSO RODRIGUES GUEDES

“HORMONIOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA: FATORES ASSOCIADOS À ADESÃO E PERSISTÊNCIA AO TRATAMENTO”.

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Aprovado em ____ / ____ /2016

Isabel Cristina Gonçalves Leite – UFJF

Maximiliano Ribeiro Guerra – UFJF

Edson Augusto Ribeiro – Hospital do Câncer de Muriaé/Fundação Cristiano Varella

Marcelo Silverio Campos – UFJF

Ao meu esposo Phillippe,
meus pais Sebastião e Maria Inês,
pelo incentivo e apoio em todas as minhas escolhas.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre me mostrar o melhor caminho, quando tudo parecia tão incerto. Por me encorajar e me dar forças para lutar pelos meus sonhos.

Ao meu esposo, Fillippe, pelo amor, paciência e apoio incondicional ao longo dessa trajetória. Pelas alegrias, sonhos e conquistas compartilhados.

Aos meus pais, Sebastião e Maria Inês, pelo incentivo, amor e por sempre acreditar no meu potencial. Aos irmãos, Viviane e Fabiano, por torcerem sempre pelo meu sucesso e por estarem presentes nos principais momentos de minha vida.

À minha orientadora, Isabel Cristina Gonçalves Leite, pelo apoio e compreensão durante todo o mestrado, pela oportunidade de aprender um pouco do mundo da docência através da sua experiência e por ter desempenhado de maneira tão competente o papel de orientadora, sempre disponível nos momentos necessários.

Ao querido Professor e co-orientador Maximiliano Ribeiro Guerra, pela dedicação e valiosa contribuição ao estudo.

À Faminas, pela oportunidade de me permitir dar meus primeiros passos rumo à carreira da docência. Aos amigos ali presentes, pela compreensão, apoio e incentivo a todo momento.

Aos meus grandes amigos, pela constante presença em todos os momentos. Aos meus colegas de mestrado, pelas alegrias e dificuldades compartilhadas que marcaram, de forma definitiva, nossas vidas.

Ao Hospital do Câncer de Muriaé – Fundação Cristiano Varella (FCV) pela cooperação, compreensão e responsabilidade social em autorizar a realização deste trabalho.

Ao Dr. Edson Augusto Ribeiro, na qualidade de Coordenador do Centro de Estudos da FCV, pelo fundamental apoio para a realização deste estudo.

À Roberta Souza Cruz, farmacêutica responsável, à Rita Duarte Silva, Coordenadora do Serviço de Arquivo Médico e Estatística e todos os colaboradores do setor de Tecnologia de Informação da FCV pela disponibilização e ajuda na coleta de todos os dados necessários.

"Não há transição que não implique um ponto de partida, um processo e um ponto de chegada. Todo amanhã se cria num ontem, através de um hoje. De modo que o nosso futuro baseia-se no passado e se corporifica no presente. Temos de saber o que fomos e o que somos, para sabermos o que seremos."

Paulo Freire

RESUMO

A hormonioterapia no câncer de mama é fundamental para a transição do tratamento ativo aos cuidados de sobrevivência, pois melhora significativamente os resultados de sobrevida a longo prazo, além de propiciar uma melhor qualidade de vida aos doentes e de reduzir os custos de hospitalização. Porém, para se atingir resultados desejáveis no enfrentamento da doença é importante a adesão e persistência ao tratamento recomendado. Sabe-se que a adesão e persistência à hormonioterapia podem ser influenciadas por diversos fatores, relacionados ao paciente, tratamento, serviços de saúde, crenças e hábitos de vida, porém têm sido pouco explorados até à data. A condução de pesquisas capazes de dimensionar tais fenômenos e retratá-los em um contexto definido representa uma importante estratégia para comparação, compreensão e produção de evidências para os serviços de saúde, a fim de promover o sucesso da terapia empregada e a melhora da qualidade de vida do paciente. O objetivo desse estudo foi avaliar a adesão e a persistência à terapia hormonal adjuvante e suas variáveis associadas, em pacientes com câncer de mama em tratamento em um hospital de referência em oncologia da região sudeste do Brasil. Realizou-se um estudo de caráter analítico e delineamento longitudinal, a partir da coleta de dados secundários de 182 mulheres com câncer de mama, que iniciaram a hormonioterapia no ano de 2009 no Hospital do Câncer de Muriaé – MG/Fundação Cristiano Varella. As informações pertinentes ao estudo (variáveis dependentes e independentes) foram coletadas a partir do prontuário médico e do controle de dispensação de hormonioterápico, do setor da farmácia do Hospital do Câncer de Muriaé – MG/Fundação Cristiano Varella. Para o cálculo da adesão e persistência foram utilizados os métodos “Razão de Posse de Medicamentos” e “Nível Estimado de Persistência”, respectivamente. Foram consideradas aderentes ao tratamento mulheres com Razão de Posse de Medicamentos igual ou superior à 80% e persistentes àquelas que não descontinuaram o tratamento por 60 dias ou mais. Para analisar os fatores associados à adesão, foram realizadas análises bivariadas, utilizando o teste estatístico do qui-quadrado (χ^2), já a probabilidade de persistência foi calculada através do método de Kaplan Meier e as variáveis associadas pelo teste de Log-rank. Para estimar o nível de significância das variáveis encontradas para a persistência, foram conduzidas análises de regressão linear múltipla e modelos de regressão uni e multivariada de Cox. O método "backward elimination" foi utilizado, removendo as variáveis que não se mantiveram significativas ($p \leq 0,05$) e o teste diagnóstico de resíduos de Schoenfeld para avaliar a proporcionalidade dos modelos de Cox. A taxa de adesão entre as participantes foi de 85,2% no final do seguimento, destas 47,7% eram persistentes. Já a persistência foi modificada ao longo do tempo, sendo de 85,5% ao primeiro ano de tratamento e 43,6% no final dos 5 anos. Os resultados da análise bivariada para associação entre a taxa de adesão e variáveis independentes estudadas não se mostrou significativa para nenhuma delas. Na análise da associação dessas variáveis com a persistência, mulheres com estadiamento avançado ao diagnóstico, que não realizaram cirurgia e com um número elevado de internações exibiram maior risco de descontinuidade da hormonioterapia. Observa-se que apesar da adesão nesta coorte se apresentar elevada, à medida que o tempo avança há um aumento progressivo de pacientes não persistentes ao tratamento, muitas vezes associada às características relacionadas à gravidade da doença, aumentando o risco de resposta terapêutica inadequada e piores resultados referentes à taxa de sobrevida e recorrência da doença nessas mulheres.

Palavras-chave: Neoplasias da mama. Antineoplásicos hormonais. Adesão à medicação. Pacientes desistentes do tratamento. Fatores de risco.

ABSTRACT

Hormonotherapy in breast cancer is key to the transition from active treatment to survival of care, because it improves the long-term survival results, as well as providing a better quality of life for patients and reduce hospital costs. However, to achieve desirable results in the coping of the disease is important adherence and persistence to the recommended treatment. It is known that the adherence and persistence to hormonotherapy may be influenced by several factors related to the patient, treatment, health services, beliefs and lifestyle, but have been little explored to date. The conduct of research able to scale these phenomena and portray them in a defined context is an important strategy for comparison, comprehension and production of evidence for health services in order to promote the success of therapy used and improved quality life of the patient. The aim of this study was to evaluate the adherence and persistence adjuvant hormonal therapy and its associated variables in patients with treatment for breast cancer in a referral hospital in oncology of southeastern Brazil. We conducted an analytical study of character and longitudinal design, from the collection of secondary data from 182 women with breast cancer who started hormone therapy in 2009 at the Hospital of the Muriaé Cancer - MG/Fundação Cristiano Varella, following for 5 years. Information relevant to the study (dependent and independent variables) were collected from medical records and hormonotherapy of dispensing control, the Hospital of the Muriaé Cancer - MG/Fundação Cristiano Varella pharmacy sector. For the calculation of adherence and persistence were used methods "Medication Possession Ratio" and "Estimated level of Persistence", respectively. Were considered adherent to the treatment women with Medication Possession Ratio greater than or equal to 80% and persistent those who did not discontinue for 60 days or more. To analyze the factors associated with adherence, bivariate analyzes were performed using the statistical test Chi-square (χ^2). The probability of persistence was calculated using the Kaplan Meier compared by log-rank test. To estimate hazard ratios and the level of significance of the variables associated with persistence, univariate and multivariate Cox regression analyzes were conducted. The method "backward elimination" was used by removing the variables that did not remain significant in the final model ($p \leq 0.05$) and the diagnosis of Schoenfeld residuals test to assess the proportionality of the Cox models. The adherence rate among participants was 85.2% at the end of follow-up, and of these, 47.7% were persistent. The persistence was modified over time, with 85.5% in the first year of treatment and 43.6% at the end of the 5 years. The results of the bivariate analysis for association between adherence rate and independent variables studied was not significant for any of them. In the multivariate Cox model, women with advanced stage at diagnosis, who did not undergo surgery and with a high number of hospital admissions (≥ 3 hospitalizations) showed increased risk of discontinuation of hormone therapy. It is observed that despite the accession this cohort is considerable, as time progresses there is a progressive increase in non-persistent patients to treatment, influenced by characteristics related to the severity of the disease, increasing the risk of inadequate therapeutic response and worse results for the rate of survival and recurrence of the disease in these women.

Keywords: Breast Neoplasms. Antineoplastic Agents, Hormonals. Medication Adherence. Patient Dropouts. Risk Factors.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Representação do efeito agonista e antagonista estrogênico do tamoxifeno 23
- Figura 2 – Representação gráfica da comparação das taxas de recorrência da doença e mortalidade entre os tratamentos com tamoxifeno e inibidores e aromatase, para o câncer de mama25
- Figura 3 – Definição de adesão e persistência.....28
- Figura 4 – Curvas de Kaplan Meier para persistência na hormonioterapia, segundo características, de uma coorte de mulheres com câncer de mama, Brasil, 201579

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 – Grupos populacionais com risco elevado para o desenvolvimento do câncer de mama..... | 15 |
| Quadro 2 – Classificação dos tumores segundo a proposta do <i>Breast Imaging Reporting and Data System</i> (BI-RADS®) | 16 |
| Quadro 3 – Classificação de Tumores Malignos da Mama, elaborado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC)..... | 18 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------|---|
| A&P | Adesão e persistência |
| ACR | American College of Radiology (Colégio Americano de Radiologia) |
| AMB | Associação Médica Brasileira |
| ANSS | Agência Nacional de Saúde Suplementar |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| BI-RADS | Breast Imaging Reporting and Data System |
| ELPT | Estimated Level of Persistence (Nível Estimado de Persistência) |
| HCM- FCV | Hospital do Câncer de Muriaé - Fundação Cristiano Varella |
| IA | Inibidores de aromatase |
| ISPOR | The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PDC | Proportion of Days Covered (Proporção de Dias Cobertos) |
| PQA | Pharmacy Quality Alliance |
| RE | Receptor de estrogênio |
| RPM | Razão de Posse de Medicamentos |
| SHGB | Glubulina carreadora de hormônios sexuais |
| SPSS | Statistical Package of the Social Sciences |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TMX + IA | Tamoxifeno + Anastrozol |
| TMX | Tamoxifeno |
| UFJF | Universidade Federal de Juiz de Fora |
| UICC | União Internacional Contra o Câncer |

SUMÁRIO

| | | |
|--------------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 12 |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA | 15 |
| 2.1 | O CÂNCER DE MAMA E AS MODALIDADES TERAPÊUTICAS DISPONÍVEIS | 15 |
| 2.2 | HORMONIOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA | 20 |
| 2.3 | ADESÃO E PERSISTÊNCIA..... | 27 |
| 2.3.1 | Conceitos | 27 |
| 2.3.2 | Métodos para avaliação da adesão e persistência | 29 |
| 2.4 | FATORES ASSOCIADOS À ADESÃO E PERSISTÊNCIA NA HORMONIOTERAPIA | 32 |
| 3 | JUSTIFICATIVA | 35 |
| 4 | OBJETIVOS | 36 |
| 4.1 | OBJETIVO GERAL..... | 36 |
| 4.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 36 |
| 5 | METODOLOGIA | 37 |
| 5.1 | DELINEAMENTO DO ESTUDO E POPULAÇÃO DE INTERESSE..... | 37 |
| 5.2 | LOCAL DO ESTUDO | 37 |
| 5.3 | CONSIDERAÇÕES ÉTICAS..... | 38 |
| 5.4 | COLETA DE DADOS | 38 |
| 5.5 | VARIÁVEIS DE INTERESSE | 39 |
| 5.5.1 | Variáveis dependentes | 39 |
| 5.5.1.1 | Informações necessárias ao cálculo de adesão e persistência ao tratamento. ... | 39 |
| 5.5.2 | Variáveis independentes | 40 |
| 5.5.2.1 | Características sociodemográficas | 40 |
| 5.5.2.2 | Características clínicas | 41 |
| 5.5.2.3 | Características assistenciais..... | 41 |
| 5.6 | ANÁLISE DE DADOS..... | 42 |
| 6 | RESULTADOS | 44 |
| 7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 65 |
| | REFERÊNCIAS | 67 |
| | APÊNDICES | 75 |
| | ANEXOS | 80 |

1 INTRODUÇÃO

O câncer, e especialmente o de mama é um problema de saúde pública em todo o mundo, devido às elevadas taxas de incidência e mortalidade. É o câncer mais frequente entre as mulheres, tanto em países desenvolvidos, como naqueles em desenvolvimento. Os fatores de risco mais importantes são história familiar de câncer, idade e fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher e, sua crescente incidência nos países em desenvolvimento é atribuído ao aumento da expectativa de vida, aumento da urbanização e adoção de estilos de vida ocidentais, como excesso de peso, sedentarismo e consumo de álcool (GIRIANELLI; GAMARRA; SILVA, 2014; INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Estima-se que, em todo o mundo mais de 520.000 mulheres morreram em 2012 devido ao câncer de mama. Embora, muitas vezes, seja pensado como uma doença do mundo desenvolvido, quase 50% dos casos deste tipo de câncer e 58% das mortes por esta causa ocorrem em países menos desenvolvidos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH OF CANCER, c2014).

É incontestável que o câncer de mama atualmente é um problema de saúde pública no Brasil. Apesar de se conhecer bem os fatores de risco associados à essa neoplasia e ser considerada de bom prognóstico quando detectada precocemente, as taxas de mortalidade por câncer de mama no país ainda são elevadas, sendo responsáveis por aproximadamente 80% das causas de morte por câncer entre as mulheres nas últimas duas décadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estágios avançados (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015; ROSA; RADÜNZ, 2013).

No Brasil, a estimativa para os anos de 2016 e 2017 aponta para a ocorrência de aproximadamente 58 mil casos novos. A região Sudeste destaca-se com a segunda maior prevalência da doença entre as regiões do Brasil (74,30/100 mil) e Minas Gerais como o quarto estado do país com o maior número de casos novos estimados para o biênio (5.920 casos novos estimados) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015).

Enquanto países desenvolvidos enfrentam hoje problema em traçar estratégias para lidar com a longa sobrevida dos pacientes com câncer, o desafio do Brasil ainda é conviver com elevado índice de diagnóstico tardio e retardamento na instituição da terapêutica adequada (BRITO, 2011; INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011).

Segundo Brito, Portela e Vasconcellos (2009), para atingir resultados desejáveis no enfrentamento da doença, são importantes a disponibilidade e a qualidade da assistência ao paciente, mas também a adesão ao tratamento recomendado. Uma das questões mais relevantes ligadas às doenças crônicas é a falta de adesão à terapia e suas potenciais consequências. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que em países desenvolvidos a não adesão a terapias de longo prazo gira em torno de 50%, sendo que em países menos desenvolvidos estes valores são ainda superiores, retratando um importante problema de saúde pública, uma vez que influencia a eficácia do tratamento e aumenta o uso de serviços de saúde e associados custos (REMONDI; CABRERA; SOUZA, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

Este trabalho, pretendeu-se estudar fatores associados à adesão e persistência no tratamento hormonal do câncer de mama em pacientes do Hospital de Câncer de Muriaé - Fundação Cristiano Varella (HCM-FCV).

O tratamento hormonal do câncer ou hormonioterapia consiste no uso de substâncias semelhantes ou inibidoras de hormônios para tratar neoplasias que são sensíveis a estes, como o câncer de mama. É recomendado no caso de tumores sensíveis aos hormônios estrogênio e progesterona, tanto em estágio precoce como avançado da doença, sendo seu uso diário e por tempo prolongado (5 anos) (BRASIL, 2013c; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, c1996-2016)

A utilização da hormonioterapia é fundamental para a transição do tratamento ativo aos cuidados de sobrevivência, pois melhora significativamente os resultados de sobrevida a longo prazo. Estudos evidenciam que, o uso de tais drogas para câncer de mama em estágio inicial pode reduzir o risco em 15 anos de recorrência e mortalidade por câncer, sendo recomendado como uma medida preventiva em 75-80% dos casos da doença (BURSTEIN et al., 2010; MURPHY et al., 2012).

A estimativa da adesão e persistência à hormonioterapia em mulheres com câncer de mama no Hospital do Câncer de Muriaé – Fundação Cristiano Varella é desconhecida. Além de relevante sob o ponto de vista epidemiológico, o câncer de mama representa um desafio ao Sistema Único de Saúde (SUS), seja pela necessidade de serviços assistenciais cada vez mais caros e complexos, mas também pelo desconhecimento da avaliação dos serviços prestados (BRITO; PORTELA; VASCONCELLOS, 2009; JORNET et al., 2011). Sabe-se que a efetividade dos serviços, em geral, não depende apenas da eficácia de um determinado tratamento, mas também do contexto onde ele é aplicado. Levando-se em conta o fator contributivo da hormonioterapia no aumento da sobrevida das mulheres com câncer de mama e o gasto expressivo de recursos públicos envolvidos, justifica-se estudar os seus índices de

adesão e persistência, bem como os fatores relacionados a esse comportamento (FONSECA; ARAÚJO; SAAD, 2009; JORNET et al., 2011).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O CÂNCER DE MAMA E AS MODALIDADES TERAPÊUTICAS DISPONÍVEIS

Embora considerado uma doença única, o câncer de mama corresponde a uma grande variação de tipos histológicos, diferindo na sua evolução, no comportamento clínico e no prognóstico. Caracterizado por uma história natural variável e muitas vezes longa, o diagnóstico precoce é o principal aliado da possibilidade de cura para alguns tipos de tumores e da redução da mortalidade da doença e seu tratamento (OSHIRO et al., 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

O Ministério da Saúde, desde 2004, preconiza um conjunto de medidas para a detecção precoce do câncer de mama, sendo elas: o rastreamento anual, por meio de exame clínico da mama, em todas as mulheres acima de 40 anos, a mamografia bienal em mulheres entre 50 e 69 anos e exame clínico e mamografia anuais para aquelas com idade acima de 35 anos pertencentes ao grupo de risco (BRASIL, 2004; PEREIRA et al., 2014). O Quadro 1 representa os grupos populacionais com risco elevado para o desenvolvimento do câncer de mama, de acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2004).

Quadro 1 – Grupos populacionais com risco elevado para o desenvolvimento do câncer de mama

| |
|---|
| Mulheres com história familiar de pelo menos um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com diagnóstico de câncer de mama, abaixo dos 50 anos de idade |
| Mulheres com diagnóstico histopatológico de lesão mamária proliferativa com atipia ou neoplasia lobular <i>in situ</i> |
| Mulheres com história familiar de pelo menos um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com diagnóstico de câncer de mama bilateral ou câncer de ovário, em qualquer faixa etária |
| Mulheres com história familiar de câncer de mama masculino |

Fonte: A autora

O exame clínico da mama é parte fundamental da propedêutica para o diagnóstico do câncer. Deve ser realizado como parte do exame físico e ginecológico, e constitui a base para a solicitação dos exames complementares, sendo eles mamografia, ultrassonografia, exames radiológicos e a confirmação do diagnóstico se dá através do exame histológico, a partir de material proveniente de biópsia (BRASIL, 2004, 2013d).

Para o diagnóstico das lesões palpáveis, a ultrassonografia é o método de escolha para avaliação por imagem das lesões em mulheres com idade inferior a 35 anos. Já naquelas com idade igual ou superior a 35 anos, a mamografia é o método de eleição, podendo ser complementada pela ultrassonografia em casos especiais. A conduta nas lesões não palpáveis segue a proposta do *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS®), publicado pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR), no qual recomenda o controle radiológico ou biópsia cirúrgica, de acordo com a categoria do tumor (BRASIL, 2004). O Quadro 2 apresenta a classificação dos tumores proposta pelo *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS®) de acordo com o Inca (BRASIL, 2006).

Quadro 2 – Classificação dos tumores segundo a proposta do *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS®)

| Categorias | Interpretação |
|------------|--|
| 0 | Incompleto. Necessita de avaliação adicional |
| 1 | Negativo. Não há nada a comentar |
| 2 | Benigno |
| 3 | Provavelmente benigno |
| 4 | Suspeito |
| 5 | Altamente sugestivo de malignidade |
| 6 | Biópsia conhecida. Malignidade comprovada |

Fonte: A autora. Adaptado de Brasil (2006, p. 11)

Para a confirmação do diagnóstico, o relatório histopatológico deve conter todos os elementos necessários para o adequado manuseio clínico da paciente sob o ponto de vista prognóstico e terapêutico, apresentando a descrição das características da neoplasia, do estado linfonodal, do comprometimento das margens cirúrgicas de ressecção e o resultado dos marcadores prognósticos avaliados por imunoistoquímica (BRASIL, 2004)

Em 2010, em todo o Brasil, foram realizadas, pelo SUS, 3.126.283 mamografias em mulheres a partir dos 40 anos, o que corresponde a 12,4% das mulheres nessa faixa de idade. Nas faixas etárias alvo do rastreamento, a cobertura para a população SUS dependente, estimada a partir da razão exames/população alvo, foi de 32,2% para as mulheres de 50-59 anos e de 25% para as de 60-69 anos, o que evidencia uma baixa cobertura de mamografia, conseqüentemente a baixos níveis de detecção precoce principalmente entre as mulheres na faixa etária mais afetada pela doença (SILVA, G. A. et al., 2014).

Do mesmo modo, quando comparamos o número de biópsias ao número de casos que demandariam seguimento para esclarecimento diagnóstico (resultados BI-RADS 4 e 5), G. A. Silva e outros (2014) revelam em seu estudo que apenas 27% das mulheres entre 50-59 anos com esse resultado estão realizando biópsia. A escassez desse tipo de exame correspondente à necessidade diagnóstica estimada pelo número de mamografias realizadas no país indica que o sistema de saúde ainda não está preparado para atender à demanda de mulheres que deveriam ser alvo das ações específicas de rastreamento e diagnóstico precoce de mama (GIRIANELLI; GAMARRA; SILVA, 2014; OSHIRO et al., 2014).

Com a confirmação do câncer de mama, o próximo passo é a realização do estadiamento da doença, ou seja, classificar a evolução dessa neoplasia, para se determinar o melhor tratamento e a sobrevida do paciente. Este sistema de classificação elaborado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), tem como base a avaliação do tumor primário, a extensão de sua disseminação para os linfonodos regionais e a presença, ou não, de metástase à distância e é conhecido como Sistema TNM de Classificação de Tumores Malignos (Quadro 3). O estadiamento do câncer de mama é feito por meio de procedimentos de exame clínico, histopatologia, imagiologia, citologia e estudos laboratoriais como o dos marcadores tumorais (BRASIL, 2013c).

Quadro 3 – Classificação de Tumores Malignos da Mama, elaborado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC)

| Estadiamento | Características |
|--------------|--|
| 0 | –Carcinoma <i>in situ</i> , linfonodos regionais e metástase à distância não podem ser avaliados. Ex: carcinoma ductal <i>in situ</i> (DCIS); carcinoma lobular <i>in situ</i> (LCIS). |
| I | –Tumor com até 2 cm em sua maior dimensão. Não há comprometimento dos linfonodos regionais e metástase à distância. |
| II A | –Tumor com até 2 cm em sua maior dimensão. Há comprometimento dos linfonodos axilares, ausência de metástase à distância; –Tumor com mais de 2 e até 5 cm em sua maior dimensão, sem comprometimento dos linfonodos axilares. |
| II B | –Tumor com mais de 2 cm e até 5 cm em sua maior dimensão, com comprometimento dos linfonodos axilares e ausência de metástase à distância; –Tumor maior que 5 cm em sua maior dimensão, sem o comprometimento dos linfonodos regionais. |
| III A | –Tumor maior que 5 cm, com linfonodos regionais comprometidos e ausência de metástase à distância; –Tumores de qualquer tamanho, mas que tenha comprometimento dos linfonodos regionais, sem comprometer a pele e parede torácica. Estudos sugerem que sejam tumores nas glândulas mamárias internas. |
| III B | –Tumor com extensão para pele e parede torácica. Pode haver comprometimento dos linfonodos regionais, com sinais de metástase para linfonodos axilares. Ausência de metástase à distância. |
| III C | –Tumor de qualquer extensão com presença de metástase para linfonodos infraclavicular homolateral, com ou sem comprometimento dos linfonodos axilares ou da glândula mamária interna. |
| IV | –Tumor de qualquer extensão, com comprometimento dos linfonodos regionais e presença de metástase à distância (osso, pulmão, cérebro ou fígado) |

Fonte: A autora. Adaptado de National Comprehensive Cancer Network (2014)

Através do estadiamento, traça-se então o tratamento mais adequado para cada caso específico. O câncer de mama deve ser abordado por uma equipe multidisciplinar, visando o tratamento integral da paciente e a finalidade principal do tratamento é a cura e melhora da qualidade de vida (BRASIL, 2013d; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

As modalidades terapêuticas disponíveis atualmente são a cirúrgica e a radioterápica para o tratamento loco-regional e a hormonioterapia e a quimioterapia para o

tratamento sistêmico, com o apoio de outras áreas como enfermagem, farmácia, serviço social, nutrição, fisioterapia, psicologia e psiquiatria, entre outras (BRASIL, 2004, 2013d).

A indicação de diferentes tipos de cirurgia depende do estadiamento clínico e do tipo histológico do tumor, podendo ser conservadora, com a ressecção de um segmento da mama, com retirada dos gânglios axilares ou linfonodo sentinela ou não conservadora, com a retirada de toda a mama (mastectomia). Atualmente, a maioria das mulheres com tumores de até 3cm em sua dimensão é potencial candidata à cirurgia conservadora. Naquelas onde o tumor apresenta tamanho maior ao mencionado ($> 3\text{cm}$), deve-se avaliar a possibilidade de quimioterapia primária para redução do volume tumoral e excisão com margens cirúrgicas adequadas, sem comprometimento da cosmética. Na impossibilidade de obtenção de margens livres, com resultado cosmético adequado, assim como em caso de dificuldades de acesso da paciente à radioterapia, deve-se indicar a mastectomia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, 2011).

Nas últimas décadas, o tratamento cirúrgico inicial modificou-se drasticamente e, após 20 anos de estudos pôde-se constatar que a cirurgia conservadora seguida de radioterapia, em mulheres que apresentam indicação para tal procedimento, apresenta resultados semelhantes ao da mastectomia, o que corroborou no enfrentamento da doença, pois muitas mulheres hoje têm a opção de preservar esteticamente a mama sem prejudicar a sua sobrevivência (MAJEWSKI et al., 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, 2011).

O tratamento radioterápico é o método terapêutico local ou loco-regional do câncer, que utiliza equipamentos e técnicas variadas para irradiar áreas do organismo humano, prévia e cuidadosamente demarcadas e no câncer de mama é utilizada com o objetivo de destruir as células remanescentes após a cirurgia ou para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia. Após cirurgias conservadoras deve ser aplicada em toda a mama da paciente, independente do tipo histológico, idade, uso de quimioterapia ou hormonioterapia ou mesmo com as margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico (BRASIL, 2013c; MAJEWSKI et al., 2012).

A quimioterapia é a forma de tratamento sistêmico do câncer em que se utiliza medicamentos denominados genericamente de *quimioterápicos*, no qual são administrados, por via oral ou intravenosa, continuamente ou a intervalos regulares, que variam de acordo com os esquemas terapêuticos. É um importante tratamento para o câncer de mama, frequentemente usado após a cirurgia, em mulheres que ainda não entraram na menopausa e em pacientes com alto risco de recidiva. As mulheres com tumores de mama com impossibilidade de tratamento

com hormonioterapia são as mais propensas a receber este tipo de tratamento (BRASIL, 2013c; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Além da quimioterapia, existem outras terapias adjuvantes sistêmicas utilizadas no tratamento do câncer de mama, como por exemplo a terapia hormonal adjuvante ou hormonioterapia. O tratamento hormonal deve ser recomendado após a avaliação dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona do tumor de cada paciente. Caso o resultado do exame seja positivo, é recomendado, inicialmente, o uso diário de um comprimido oral durante cinco anos, a ser iniciado logo após a cirurgia de mama (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2011). Abordaremos com mais propriedade tal modalidade terapêutica, objeto deste estudo, no próximo tópico.

2.2 HORMONIOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA

Frente a uma tendência mundial alarmante de números crescentes de casos de câncer de mama, os avanços tecnológicos vêm sendo direcionados ao diagnóstico e tratamento precoces, bem como à identificação de marcadores tumorais que sustentem melhor as escolhas terapêuticas, visando aumentar a sobrevivência dos pacientes (BRITO; PORTELA; VASCONCELLOS, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). A farmacoterapia tornou-se uma abordagem essencial para aumentar a qualidade e a esperança de vida, e muitas investigações farmacológicas abriram novos caminhos para o tratamento de diversas doenças, como o câncer de mama, no advento da hormonioterapia (BATISTA, 2012).

A influência dos hormônios ovarianos sobre o câncer de mama já é conhecida há mais de 100 anos, quando se observou que tumores mamários inoperáveis regrediam após a retirada cirúrgica dos ovários (ooforectomia). Desde então, medidas farmacológicas antiestrogênicas têm sido desenvolvidas e estudos sobre hormonioterapia no câncer de mama vem sendo realizados, acumulando maior conhecimento sobre o tema, gerando conseqüentemente grandes evidências e esse respeito (DEMICHELI; AMBROGI, 2014; LOVE; PHILIPS, 2002; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA; SOCIEDADE

BRASILEIRA DE MASTOLOGIA; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2011).

As glândulas mamárias são muito sensíveis à ação dos hormônios sexuais. O desenvolvimento de tais glândulas se dá a partir de altas quantidades de estrogênio e progesterona liberadas durante a puberdade. Na menopausa, as concentrações de estrogênio circulante caem significativamente com a inatividade dos ovários, mas a produção hormonal permanece pela ação das glândulas supra-renais, que atuam como via alternativa nessa produção. Nesta fase, o tecido adiposo é a principal fonte de estrogênio, e a obesidade pós-menopausa é um fator de risco importante para o câncer de mama (ADAMI; HUNTER; TRICHOPOULOS, 2008; CONROY et al., 2011; MUNSELL et al., 2014).

Na presença de células mamárias malignas, há a desorganização da estrutura celular, acarretando a diminuição ou mesmo o desaparecimento dos receptores de estrogênio e progesterona. Como a hormonioterapia baseia-se na utilização de antagonistas dos hormônios que estimulam o crescimento do câncer, é imprescindível a avaliação dos receptores hormonais do tumor de cada paciente (ADAMI; HUNTER; TRICHOPOULOS, 2008; BRASIL, 2013c).

O objetivo deste tratamento hormonal é impedir que os estrogênios se liguem a seus receptores para atuar como fator de crescimento das células mamárias malignas. O emprego da terapia hormonal adjuvante exerce um papel importante no manejo da doença na maioria das mulheres, já que 60% das mulheres com idade inferior a 50 anos e 80% daquelas com mais de 50 anos apresentam positividade para o receptor de estrogênio (RE+), fazendo da hormonioterapia uma das principais estratégias para a redução da mortalidade por câncer de mama na atualidade (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, c1996-2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2011).

Ao longo dos últimos 30 anos, as diretrizes clínicas baseadas em estudos com mulheres com diagnóstico de câncer de mama e terapia hormonal adjuvante concluíram que: (1) quanto mais intensa a positividade do receptores hormonais, maior a chance de resposta à terapia endócrina; (2) o tratamento hormonal não está indicado quando ambos os receptores (estrogênio e progesterona) são negativos, porque a probabilidade de resposta terapêutica é inferior a 10%; (3) pacientes com positividade de pelo menos um receptor hormonal apresentam maior chance de cura quando, depois da cirurgia, recebem a hormonioterapia durante cinco anos; (4) pacientes, principalmente idosas, com restrições ao tratamento quimioterápico pré-operatório, com tumores localmente avançados e receptores hormonais positivos, podem se

beneficiar da hormonioterapia, com intuito de reduzir o tumor para alcançar a condição cirúrgica em tumores anteriormente, inoperáveis ou para evitar a mastectomia; e (5) o tratamento hormonal com diagnósticos avançados é capaz de induzir remissões mais duradouras e com menos efeitos colaterais que a quimioterapia convencional, por isso deve ser indicado como primeira opção de tratamento. A restrição fica sobre os casos onde há risco de morte em curto prazo, pois a resposta à manipulação hormonal é mais lenta que aos agentes quimioterápicos (BRASIL, 2004; BRITO, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2011).

Os principais hormonioterápicos utilizados no tratamento do câncer de mama são os moduladores seletivos de receptor de estrogênio – Tamoxifeno (TMX) e os inibidores de aromatase (IA), como o Anastrozol, sendo estes, os disponibilizados para o tratamento no Hospital do Câncer de Muriaé – Fundação Cristiano Varela.

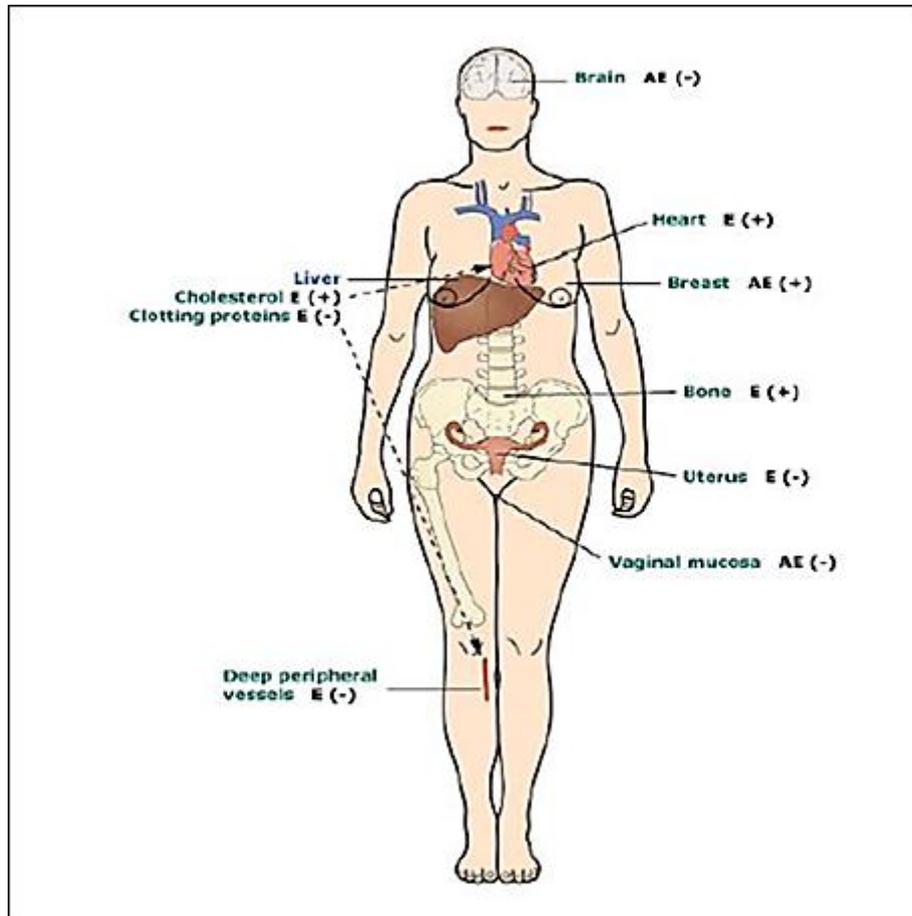
O tamoxifeno (TMX) apresenta ação antiestrogênica na mama por se ligar ao receptor de estrogênio (RE) e impedir, de forma competitiva, a ação do hormônio no tecido mamário, além de agir sobre os fatores de crescimento TGF- α , TGF- β e IGF-I, propiciando também, o aumento da SHGB (glubulina carreadora de hormônios sexuais), com conseqüente diminuição dos estrogênios livres. Pode ser utilizado em pacientes na pré e pós menopausa, inicialmente com uso diário da medicação por cinco anos (BRUNTON, 2012; DOWSETT et al., 2010).

Considerado como terapia padrão devido a sua ampla utilização, a administração do TMX é, provavelmente, o fator mais importante na redução da mortalidade por câncer de mama nas últimas décadas, nos países ocidentais (BARRON et al., 2007). Estudos revelam que, a redução na mortalidade por esta patologia nos países desenvolvidos é decorrente, provavelmente, do uso de tamoxifeno e outros hormonioterápicos e não da realização de mamografia. Os autores, mediante esta informação, advogam que essa queda na mortalidade, esteve associada à melhoria do tratamento (TMX) combinada com a detecção precoce por meio de palpação, com um pequeno crédito para mamografia (BRITO, 2011; DEMICHELI; ANBROGI, 2014).

A respeito dos seus efeitos adversos, o tamoxifeno vem sendo associado a um significativo aumento no risco de câncer de endométrio e fenômenos tromboembólicos, devido a seu mecanismo de ação complexo, pois além de ter um efeito antagônico ao estrogênio no tecido mamário, pode exibir também um efeito agonista parcial do estrogênio (Figura 1), acarretando em tais efeitos indesejáveis, principalmente em mulheres pós menopausa.

Entretanto, aparentemente, os benefícios deste fármaco superam os malefícios (DEMICHELI; ANBROGI, 2014; LEAL; CUBERO; DEL GIGLIO, 2010; TAYLOR, 2009).

Figura 1 – Representação do efeito agonista e antagonista estrogênico do tamoxifeno



Fonte: Rocha (2009, p. 38).

Na última década, os inibidores de aromatase (IA) mostraram evidências para o tratamento hormonal do câncer de mama. A aromatase é uma enzima pertencente à família dos citocromos P450, altamente expressa na placenta, células granulosas dos folículos ovarianos e em tecidos não glandulares, incluindo gordura subcutânea, tecido mamário normal e tumoral. Age catalisando a conversão de androstenediona em estrona e de testosterona em estradiol. No período pós menopausa, representa 95% da fonte de produção estrogênica, principalmente da conversão no tecido adiposo subcutâneo (BRUNTON, 2012; LEAL; CUBERO; DEL GIGLIO, 2010).

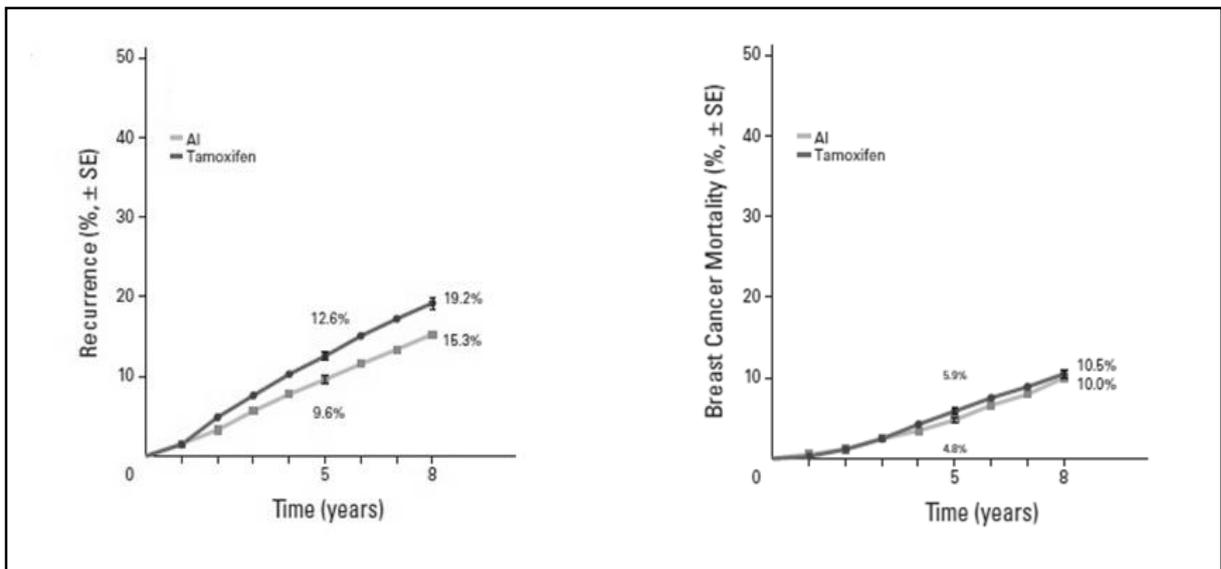
Os IAs são classificados como de 1ª, 2ª e 3ª geração, de acordo com a cronologia, e como tipo 1 e tipo 2, de acordo com o mecanismo de ação. Os do tipo 1 são os inibidores

esteroídicos (examestano) e se ligam irreversivelmente à molécula da aromatase, no mesmo local da androstenediona, sendo então convergidos a intermediadores reacionais. Os do tipo 2 são não esteroídicos (anastrozol) e se ligam de forma reversível à molécula da aromatase, sendo estes os mais utilizados na prática clínica, devido à maior especificidade e menores efeitos nos níveis basais de cortisol e aldosterona (DOWSETT et al., 2010; LEAL; CUBERO; DEL GIGLIO, 2010; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2011).

Esta classe de fármacos não deve ser usada no período pré menopausa (exceto, em mulheres em que a função ovariana foi suprimida ou que os ovários foram removidos), pois resulta em aumento da secreção de gonadotrofinas, consequência da redução do retorno de estrogênio para o hipotálamo e hipófise. Como não tem efeito agonista parcial do estrogênio, não apresentam alguns efeitos colaterais do tamoxifeno (risco de câncer de endométrio e tromboembolismo), sendo dores musculoesqueléticas, artralguas e fraturas os principais efeitos adversos observados em pacientes sob este tratamento (DOWSETT et al., 2010; LEAL; CUBERO; DEL GIGLIO, 2010).

Embora o tamoxifeno ainda seja descrito como terapia padrão para o tratamento hormonal do câncer de mama, muitos estudos apontam que o emprego de fármacos como o anastrozol, em mulheres na pós menopausa, submetidas à terapêutica hormonal, mostraram maior sobrevida livre da doença, ou seja, ausência de recorrência local ou à distância, quando comparado ao tratamento com o tamoxifeno, diminuição na taxa de mortalidade (Figura 2), além de um melhor custo benefício ao comparar a utilização dos dois fármacos e a sobrevida da paciente (DOWSETT et al., 2010; FONSECA; ARAÚJO; SAAD, 2009). Apesar de apontarem resultados que demonstram os IA's como alternativa potencial para o tratamento do câncer de mama em mulheres pós menopausa com receptores positivos, autores também avaliam que ainda são necessários estudos de longo prazo para se recomendar os IA's em substituição ao tratamento com tamoxifeno (DOWSETT et al., 2010; JOHN-BAPTISTE et al., 2013).

Figura 2 – Representação gráfica da comparação das taxas de recorrência da doença e mortalidade entre os tratamentos com tamoxifeno e inibidores e aromatase, para o câncer de mama



Fonte: Dowsett e outros (2010, p. 511).

Há preferência do uso dos IA's somente após dois a três anos de uso do tamoxifeno. Na maioria dos casos, o tratamento inicial com IA's fica restrito apenas para aquelas mulheres enquadradas na categoria de alto risco, como naquelas com história trombofílica, doença cerebrovascular ou carcinoma de endométrio, para as quais o uso do tamoxifeno fica contraindicado. A indicação de IA implica na avaliação da densidade óssea e uso de cálcio e vitamina D, além de prática de exercício físico, por conta do aumento do risco de perda óssea associado ao tratamento (DOWSETT et al., 2010).

Com intuito de atualizar a diretriz de prática clínica em terapia endócrina adjuvante, a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), realizou entre os anos de 2009 e 2013, uma revisão sistemática a respeito da duração ótima do tratamento. Desfechos de interesse incluíram a sobrevivência, a recorrência da doença e eventos adversos e como resultado obteve-se novas recomendações. Se as diretrizes anteriores da ASCO recomendavam 5 anos de tratamento com tamoxifeno ou inibidores de aromatase, evidências sugerem que deve ser oferecido a duração total de 10 anos de tratamento (BURSTEIN et al., 2014).

Embora evidências atuais sugerem um tempo prolongado de tratamento com hormonioterapia, o último protocolo apresentado pela Associação Médica Brasileira (AMB) e pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANSS) no Projeto Diretrizes – Câncer de Mama: Terapia Endócrina e Terapia Alvo – em 2011, ainda recomenda que a hormonioterapia seja

utilizada em todas as pacientes com receptor hormonal positivo e por período de 5 anos, não considerando benefícios adicionais quando se prolonga o tratamento. Como não há nenhum protocolo mais atualizado em base de dados nacionais, o tratamento com hormonioterapia no câncer de mama segue como o preconizado anteriormente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2011).

Consensos à parte, é inegável, independente da duração estabelecida, que a utilização da hormonioterapia é fundamental para a transição do tratamento ativo aos cuidados de sobrevivência da paciente, pois melhora significativamente os resultados de sobrevida a longo prazo (MURPHY et al., 2012). Um estudo realizado pelo *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* e outros (2011), com objetivo de avaliar a relevância do tratamento com hormonioterapia em mulheres com câncer de mama em estágio inicial evidenciou que o cumprimento integral do tratamento hormonal adjuvante poderia reduzir a taxa de mortalidade por câncer durante os primeiros 15 anos após o início do tratamento. Além disso, por se tratar de antineoplásicos orais, estes podem propiciar uma melhor qualidade de vida aos doentes, ao proporcionar maior sensação de controle sobre a terapêutica e menor interferência em sua vida social. Outra vantagem seria a economia dos custos de hospitalização, equipamentos, recursos humanos quando comparamos à quimioterapia convencional (BATISTA, 2012; BURSTEIN et al., 2010; TIMMERS et al., 2014).

Porém, para se atingir resultados desejáveis no enfrentamento da doença e gozar de todas as vantagens deste tratamento, são importantes a disponibilidade e a qualidade da assistência ao paciente, mas também a adesão ao tratamento recomendado (BRITO; PORTELA; VASCONCELLOS, 2009). Uma das questões mais relevantes ligadas às doenças crônicas é a falta de adesão à terapia e suas potenciais consequências. Estudos evidenciam o impacto da adesão e persistência ao tratamento hormonioterápico sobre as taxas de mortalidade e sobrevida e garantem que os benefícios deste tratamento na mudança dessas taxas só ocorrem de forma eficaz quando se faz seguimento integral do mesmo (MAKUBATE et al., 2013; MCCOWAN et al., 2008).

Conceituado como um problema de saúde pública pela OMS, onde em países menos desenvolvidos a não adesão a terapias de longo prazo ultrapassa 50%, pesquisadores têm se interessado em estudar a adesão e a persistência no tratamento hormonal adjuvante como principal contribuinte no sucesso da terapêutica empregada, uma vez que influencia a eficácia do tratamento e aumenta o uso de serviços de saúde e recursos associados (MCCOWAN et al., 2013; REMONDI; CABRERA; SOUZA, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

2.3 ADESÃO E PERSISTÊNCIA

2.3.1 Conceitos

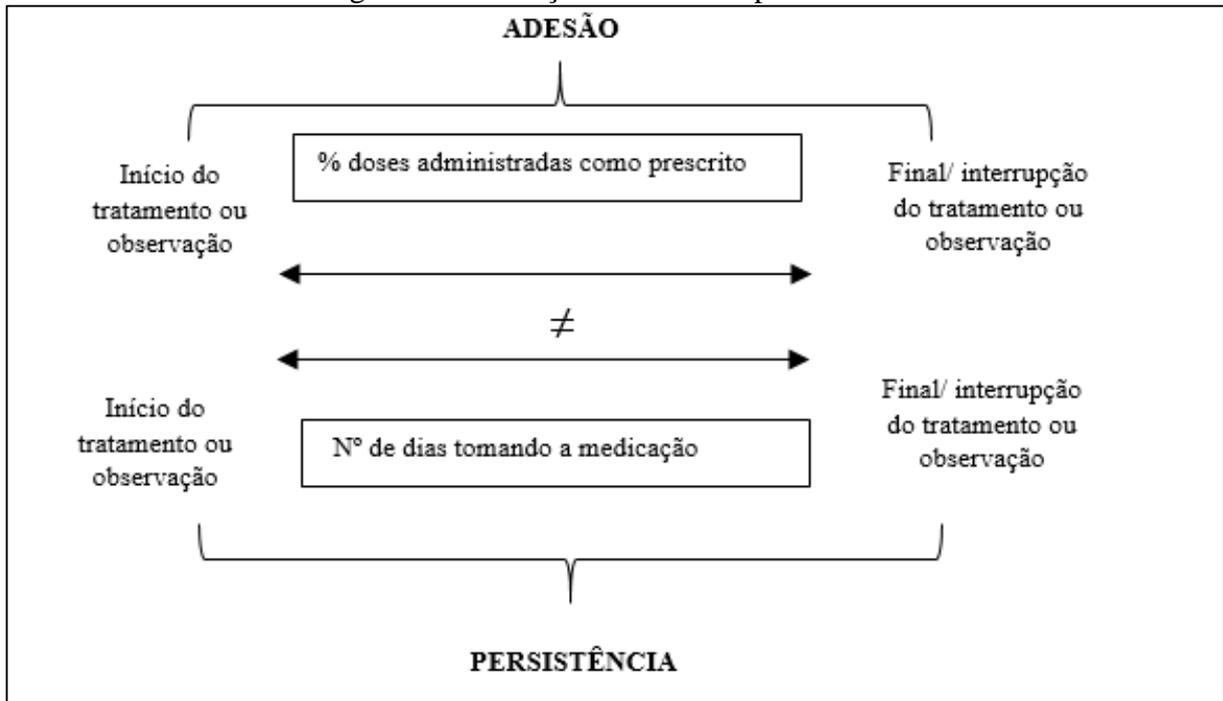
A adesão e persistência (A&P) ao regime terapêutico configuram-se em uma temática complexa, que possui várias abordagens, incluindo a própria definição dos termos, bem como a dificuldade de enfrentamento de tais problemas por parte dos profissionais de saúde e pacientes (LESSA, 2012).

O conceito de adesão tornou-se objeto de estudo entre a comunidade científica, uma vez que o indivíduo doente, com a ruptura do modelo biomédico, passa a ser elemento principal do processo saúde-doença (LESSA, 2012). A primeira definição da OMS em 2001 sobre adesão foi o ponto de partida para a definição que temos hoje. Anteriormente definida como “a extensão em que o paciente segue as instruções médicas”, esse conceito foi substituído por “a extensão na qual o comportamento do indivíduo – em relação à tomada da medicação, observância à dieta ou condução de mudanças no estilo de vida – coincide com as recomendações dadas pelo serviço de saúde” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003). Essa última definição é a mais comumente citada nos trabalhos científicos (FONT et al., 2012; LIN; ZHANG; MANSON, 2011; MAKUBATE et al., 2013; MATHES et al., 2014; MOURITS; BUIJS, 2012; SOUZA et al., 2013).

Com a definição mais ampla obtida pela OMS, foi reconhecido que adesão constitui num processo que implica vínculos, seja do paciente com sua condição de saúde, do paciente com seus vínculos pessoais e sociais, que vão além do cumprimento de ordens impostas através de uma prescrição. Desse modo, acredita-se que o paciente deve ser parceiro ativo dos profissionais de saúde no seu próprio cuidado e que a boa comunicação entre os dois atores é um dos pontos fortes para que se atinja uma boa adesão à uma terapia de longo prazo (DAVIDSON, VOGEL; WICKERHAM, 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

Para *The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), adesão é definida como o grau em que o paciente atua em conformidade ao tratamento diário prescrito, com respeito ao horário, dose e frequência e há uma diferença entre adesão e persistência (Figura 3), sendo a última definida como a duração do tempo desde a iniciação até a interrupção da terapia medicamentosa (CRAMER et al., 2008).

Figura 3 – Definição de adesão e persistência



FONTE: Modificado de Cramer e outros (2008, p. 45).

Assim, um paciente terá boa adesão e persistência ao tratamento quando seguir como prescrito até sua conclusão. A boa adesão ocorrerá se nenhuma dose for esquecida, se não houver administração de dose extra, na quantidade errada ou fora do horário estabelecido. A persistência será boa se a medicação for tomada por todo o período de tratamento, sem que haja interrupções no mesmo (BRITO, 2011).

Os estudos de adesão e persistência (A & P) ganharam relevância pela percepção de que os resultados clínicos do tratamento são afetados não só pela maneira como os pacientes tomam seus medicamentos, mas também por quanto tempo eles os utilizam sem interrupção (CRAMER et al., 2008). Segundo Makubate e outros (2013), embora muitos estudos apresentem uma boa taxa de adesão à terapia quando avaliado, é observado uma diminuição importante nas taxas de persistência quando comparadas ano a ano, atingindo percentuais próximos de 50% no último ano de tratamento, o que significa que apenas metade dos pacientes chegam ao final do tratamento sem alguma interrupção no mesmo. Assim, a adesão e a persistência devem ser definidas e medidas simultaneamente, a fim de se caracterizar o comportamento da tomada da medicação de forma mais abrangente, fornecendo uma melhor compreensão sobre esta conduta (CRAMER et al., 2008; PETERSON et al., 2007).

2.3.2 Métodos para avaliação da adesão e persistência

A avaliação da adesão e persistência à terapia em uma determinada população é importante não só para entender melhor os fatores relacionados à baixa adesão e/ou persistência e identificar de forma eficiente pacientes para intervenção, mas também para avaliar os resultados clínicos e econômicos, já que baixas taxas têm se associado a resultados adversos e altos custos de cuidado à saúde. Para isso, várias estratégias têm sido utilizadas para medir tais comportamentos (ANDRADE et al., 2006; CAMPAGNA et al., 2014).

Para se estudar A&P em uma dada população, existem três possibilidades com diferentes finalidades: estudos exploratórios, descritivos e explicativos. O estudo exploratório não envolve teste de hipótese e muitas vezes é de natureza qualitativa. Os estudos descritivos podem ser quantitativos ou qualitativos e servem para descrever os padrões de uso da medicação na população. Já os explicativos são desenhados para investigar a relação entre A&P e outras variáveis, podendo ser longitudinal, com a possibilidade de se calcular a incidência do abandono do tratamento, ou transversal, permitindo estimar a prevalência de não-adesão e não-persistência (PETERSON et al., 2007).

Os estudos explicativos ainda permitem o uso de dados prospectivos ou retrospectivos. O aumento de estudos de A&P a partir de dados retrospectivos em estabelecimentos de saúde são justificados devido à facilidade no cálculo e baixo custo, pois na maioria das vezes o que se utiliza são informações de banco de dados relacionados à dispensação do medicamento (RAEBEL et al., 2013). Porém, devido à grande variabilidade metodológica para se calcular a adesão a partir de tais dados, foi necessário se propor uma abordagem sistemática para auxiliar no seu desenho e na sua revisão. Por esse motivo, a ISPOR convidou pesquisadores para estudar e discutir assuntos relacionados à A&P, e como resultado foi publicado em 2007, um *checklist* (Anexo A) com itens que devem ser incluídos, ou menos considerados, quando o estudo de A&P for conduzido por dados retrospectivos (PETERSON et al., 2007).

Entre a variedade de métodos para se estimar a adesão por dados retrospectivos, o grupo de trabalho da ISPOR refere-se à Razão de Posse de Medicamentos (*medication possession ratio* – MPR) como um dos indicadores mais usados. Essa razão é calculada como a soma de dias com o medicamento em mãos, dividido pelo número de dias do mesmo período. Quando o estudo é baseado em dados de dispensação de medicamentos, essa razão é calculada pela soma do total de medicamentos diários dispensados, dividida pelo número de dias entre a

primeira e a última de dispensação mais a quantidade da medicação entregue a cada dispensação (CAMPAGNA et al., 2014; PETERSON et al., 2007). Segundo Cramer e outros (2008), a escolha desse método possibilita a comparação entre os achados de vários estudos, além de fornecer evidências consistentes para subsidiar políticas de saúde.

Um outro método que utiliza dados secundários para se medir a adesão é o desenvolvido pela *Pharmacy Quality Alliance* (PQA), conhecido como Proporção de Dias Cobertos (*Proportion of Days Covered* – PDC). O PDC é calculado como número de dias com o medicamento em mãos, dividido pelo número de dias de um intervalo específico, podendo ser multiplicado por cem para ser descrito em porcentagem ou analisado como uma taxa que varie entre zero e um. O numerador do PDC não é meramente a soma dos dias com a medicação (como na RPM), mas todas as prescrições seguidas durante o período e o denominador é tipicamente o número de dias, que deve ser o mesmo para todos os intervalos e pacientes (ex: 90 dias). De qualquer modo, em qualquer dos métodos utilizados, é necessário, ao menos duas datas para proceder o cálculo da adesão (NAUL, c2014; RAEBEL et al., 2013).

Segundo Martin e outros (2009), o PDC irá fornecer uma estimativa mais conservadora da taxa de adesão em situação em que o paciente faz uso de um esquema medicamentoso, com múltiplas drogas para o tratamento de doenças específicas, como na esquizofrenia com uso de antipsicóticos e DST/AIDS na combinação de antirretrovirais. Neste caso, todos os medicamentos deverão ser avaliados e, para um indivíduo ter boa adesão, será necessário que todos os medicamentos do esquema tenham sido tomados conforme prescrito.

O cálculo da persistência adiciona a dimensão tempo na análise e, geralmente, representa o tempo decorrido entre o início do tratamento medicamentoso e a interrupção (estudo retrospectivo) ou o tempo no qual o paciente continua a seguir a prescrição (estudo prospectivo). Geralmente, o tempo é expresso em dias, podendo também ser expresso em meses ou anos e, para seu cálculo é comum estabelecer um período de tempo que o paciente fica sem o medicamento prescrito até que seja classificado como não-persistente (PETERSON et al., 2007; RAEBEL et al., 2013).

O método conhecido como Nível Estimado de Persistência (*Estimated Level of Persistence* – ELPT) permite encontrar uma medida de persistência a partir de dados secundários. Seu cálculo é realizado através da computação do número de dias até a interrupção do tratamento ou o número de prescrições por um período de tempo, incluindo os dias correspondentes recebido na última dispensação. Caso haja uma descontinuidade no tratamento maior que o período de interrupção estabelecido pelo pesquisador, o paciente será considerado não-persistente. Esse período de tolerância para se classificar a taxa de persistência deve ser

avaliado por prescrição terapêutica, sempre buscando um prazo de interrupção que não comprometa a eficácia do tratamento (DEZII, 2001; PETERSON et al., 2007). Segundo estudo recente de Brito, Portela e Vasconcelos (2014), a medida de persistência obteve boa sensibilidade, admitindo o ponto de corte de 60 dias ou mais de descontinuidade do tratamento hormonioterápico.

Embora seja amplamente utilizado, o pesquisador deve reconhecer as limitações no uso de dados retrospectivos, como por exemplo, o viés de seleção, falta de informação ou dados incompletos, entre outros e tentar evita-los quando este for o método de eleição (PETERSON et al., 2007).

Em relação aos estudos a partir de dados prospectivos, também existem diferentes métodos possíveis para medir A&P, como por exemplo o relato auto referido, onde o doente descreve como segue a terapêutica prescrita ou mesmo a aplicação de questionários estruturados. São considerados métodos simples e de baixo custo, porém muito influenciados pela presença do pesquisador, podendo produzir taxas de adesão e persistência mais altas em comparação às reais. Outro método como dosagem sérica ou da concentração na urina da droga poderiam ser realizados, porém, para a maioria dos antineoplásicos orais, os marcadores disponíveis para este tipo de medição não estão totalmente validados e a sensibilidade e especificidade nem sempre é suficiente para o seu uso ser possível na prática (BATISTA, 2012; BEN, 2011).

A monitorização de tomada de medicamentos (*Monitoring Event Medication System*) é considerada um dos métodos mais modernos para se avaliar adesão e persistência. Resumidamente, o método baseia-se na contagem da abertura e fechamento do frasco do medicamento, sendo memorizada como uma tomada da medicação. O método além de oneroso, pode superestimar essa taxa através de prováveis tomadas que não tenham ocorrido de fato, fazendo com que, trabalhos que utilizam esse método, apresentem em sua maioria, altas taxas de adesão (BEN, 2011).

Assim como ocorre na escolha do método para se medir A&P devido à grande variabilidade existente, há também uma grande disparidade na literatura sobre as taxas de não-adesão à hormonioterapia, com muitos autores argumentando que essa variação se deve à população pesquisada e ao método de medida utilizado (RAEBEL et al., 2013). Divergências à parte, o ponto de corte mais usado encontra-se no intervalo de 80 a 95%, sendo 80% a margem mais utilizada nos estudos recentes, quanto ao uso de hormonioterápicos no câncer de mama (MAKUBATE et al., 2013; MCCOWAN et al., 2013; OWUSU et al., 2008; ROLNICK et al., 2013; SIMON et al., 2014).

Já a análise da persistência, apesar de se reportar como uma variável contínua em termos de número de dias sem a medicação prescrita, em estudos retrospectivos pode também ser reportada como uma variável dicotômica, medida até o fim de um tempo predefinido (ex: cinco anos), classificando os pacientes como persistentes ou não persistentes (CRAMER et al., 2008).

Como descrito, todos os métodos possuem suas vantagens e desvantagens e segundo estudos (BATISTA, 2012; BEN, 2011; PETERSON et al., 2007; RAEBEL et al., 2013) não existe um consenso sobre qual método pode ser tomado como “padrão ouro”. Assim, a escolha do melhor instrumento para avaliar baixa adesão e/ou persistência deve considerar os recursos disponíveis nos serviços de saúde, a disponibilidade do pesquisador e pacientes envolvidos e as estratégias empregadas devem obedecer aos requisitos de confiabilidade e validade aceitáveis (BEN, 2011; RAEBEL et al., 2013).

2.4 FATORES ASSOCIADOS À ADESÃO E PERSISTÊNCIA NA HORMONIOTERAPIA

Um dos grandes desafios de uma equipe multiprofissional que atua na assistência ao paciente oncológico é obter de maneira satisfatória a adesão e persistência ao tratamento recomendado. Sabe-se que tais comportamentos podem ser influenciados por diversos fatores, relacionados ao paciente, tratamento, serviços de saúde, crenças e hábitos de vida. No geral, os fatores associados à A&P para hormonioterapia têm sido pouco explorados até à data, porém conhecê-los é uma importante ferramenta para os profissionais de saúde que acompanham a evolução desse paciente (MARQUES; PIERIN; 2008; MURPHY et al., 2012; ROLNICK et al., 2013).

Os principais fatores associados à não-adesão e não-persistência ao tratamento hormonioterápico em mulheres com câncer de mama são aqueles relacionados aos efeitos colaterais e que afetam negativamente à qualidade de vida das pacientes. Retenção de líquidos, fogachos, esterilidade, artralgia, secura vaginal, doenças tromboembólicas, perda óssea e aumento do risco de câncer de endométrio são os mais frequentes efeitos reportados nos estudos (BOWLES et al., 2012; LAGARES et al., 2013; SIMON et al., 2014).

Além dos eventos adversos, alguns outros fatores como idade, tempo de tratamento, comunicação do médico com o paciente, presença de doenças mentais, principalmente a

depressão e estadiamento da doença podem interferir os parâmetros descritos (LEITE et al., 2011; LIN; ZHANG; MANSON, 2011; LIU et al., 2013; SOUZA et al., 2013). Na revisão sistemática realizada por Murphy e outros (2012), verificou-se que na maioria dos estudos, mulheres nos extremos da faixa etária (menores que 45 anos e maiores que 75 anos) eram particularmente susceptíveis à não-adesão ao tratamento, descartando a hipótese apresentada, onde apenas aquelas com idades mais avançadas não seguiam o tratamento até o fim.

O tempo prolongado do tratamento também está fortemente ligado ao abandono precoce, muitas vezes relacionado ao aparecimento de efeitos colaterais do medicamento e aumento da chance de esquecimento (MARQUES; PIERIN, 2008; MATHES et al., 2014). Outros estudos sugerem significativas associações entre insuficiente comunicação médico-paciente e baixas taxas de adesão e persistência. Muitas vezes, o número escasso de consultas e revisões ao oncologista ao longo do tratamento impedem a paciente de obter informações pertinentes principalmente relacionadas aos efeitos colaterais e seus manejos, fator contribuinte a baixas taxas de persistência à hormonioterapia (CLUZE et al., 2012; ZILLER et al., 2013).

A relação entre estadiamento da doença e persistência no tratamento são observadas em alguns estudos, nos quais mulheres com mais linfonodos envolvidos apresentaram maior taxa de descontinuidade, sendo o estadiamento precoce uma vantagem adicional no enfrentamento do câncer (BRITO; PORTELA; VASCONCELLOS, 2014; HERSHMAN et al., 2010).

Em contrapartida, alguns fatores podem estar relacionados à elevada adesão e persistência. A situação conjugal, muitas vezes, tem mostrado associação com tais comportamentos. A ideia de dispor de apoio familiar é uma variável que tem se mostrado positivamente associada à persistência ao tratamento em alguns estudos (BRITO; PORTELA; VASCONCELLOS, 2014; CLUZE et al., 2012; HERSHMAN et al., 2010).

A prevalência de mulheres aderentes ao tratamento também está diretamente relacionada a realização de cirurgia, maior número de consultas ao oncologista e não ter realizado quimioterapia. Outros fatores como história familiar de câncer e presença de comorbidades e a consequente polifarmácia são considerados positivos para continuidade do tratamento (FONT et al., 2012; MURPHY et al., 2012; ROLNICK et al., 2013).

Por se tratar de uma doença de curso crônico, seu tratamento exige mudanças comportamentais dos pacientes, culminando no aparecimento de desconfortos psíquicos (ansiedade, insônia, depressão) e na mudança radical nos padrões de vida (redução da atividade, comprometimento da sexualidade), fatores que afetam a adesão ao tratamento prescrito. Além disso, como dito anteriormente, outros aspectos do sistema e serviços de saúde podem afetar

tais comportamentos, e estes, nem sempre estão sob controle do paciente, pois estão relacionados à própria terapia ou a relação médico-paciente (BOWLES et al., 2012; CLUZE et al., 2012; MATHES et al., 2014; SOUZA et al., 2013).

Nesse sentido, os serviços assistenciais devem conhecer a dimensão deste problema, pois assim, sendo conhecedores dos fatores associados à baixa adesão, podem prever quais pacientes são prováveis de descontinuar o tratamento, e conseqüentemente agir de forma preventiva (DAVIDSON, VOGEL; WICKERHAM, 2007; ZILLER et al., 2013).

Em suma, a terapia hormonal adjuvante, como qualquer outro tratamento de câncer de mama, é complexa, com diversos fatores podendo afetar de diferentes maneiras, em uma ou várias fases, contribuindo para diversos resultados, sendo eles positivos ou negativos. A adesão e persistência ao tratamento medicamentoso são fenômenos multidimensionais e pode se manifestar de forma particular em distintos grupos populacionais, conforme hábitos, condições de saúde, organização de serviços de saúde, entre outras características. A condução de pesquisas capazes de dimensionar tais fenômenos e retratá-los em um contexto definido representa uma importante estratégia para comparação, compreensão e produção de evidências para os serviços e profissionais de saúde, a fim de promover o sucesso da terapia empregada, a melhora da qualidade de vida do paciente, e finalmente, a redução da mortalidade por câncer de mama (MURPHY et al., 2012; REMONDI; CABRERA; SOUZA, 2014).

3 JUSTIFICATIVA

É incontestável que o câncer de mama é, atualmente, um problema de saúde pública no Brasil. Enquanto países desenvolvidos enfrentam hoje estratégias para lidar com a longa sobrevida dos pacientes com câncer, o desafio do Brasil ainda é conviver altas taxas de mortalidade, devido provavelmente ao índice de diagnóstico tardio e retardamento na instituição da terapêutica adequada (BRITO, 2011; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, c1996-2016; INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011).

A utilização da hormonioterapia é fundamental para a transição do tratamento ativo aos cuidados de sobrevivência, pois melhora significativamente os resultados de sobrevida a longo prazo. Além disso, por se tratar de antineoplásicos orais, podem propiciar uma melhor qualidade de vida aos doentes, ao proporcionar maior sensação de controle sobre a terapêutica e menor interferência em sua vida social, além de reduzir os custos de hospitalização, equipamentos, recursos humanos quando comparamos à quimioterapia convencional (BATISTA, 2012; BURSTEIN et al., 2010; TIMMERS et al., 2014).

Porém, para se atingir resultados desejáveis no enfrentamento da doença e gozar de todas as vantagens deste tratamento, são importantes a disponibilidade e a qualidade da assistência ao paciente, mas também a adesão e persistência (A&P) ao tratamento recomendado (BRITO; PORTELA; VASCONCELLOS, 2009). Estudos evidenciam o impacto da adesão e persistência ao tratamento hormonioterápico sobre as taxas de mortalidade e sobrevida e garantem que os benefícios deste tratamento na mudança dessas taxas só ocorrem de forma eficaz quando se faz seguimento integral do mesmo (MAKUBATE et al., 2013; MCCOWAN et al., 2008).

Sabe-se que a adesão e persistência ao tratamento medicamentoso podem ser influenciadas por diversos fatores, relacionados ao paciente, tratamento, serviços de saúde, crenças e hábitos de vida. No geral, os fatores associados à A&P para hormonioterapia têm sido pouco explorados até à data. A condução de pesquisas capazes de dimensionar tais fenômenos e retratá-los em um contexto definido representa uma importante estratégia para comparação, compreensão e produção de evidências para os serviços e profissionais de saúde, a fim de promover o sucesso da terapia empregada, a melhora da qualidade de vida do paciente, e finalmente, a redução da mortalidade por câncer de mama (MARQUES; PIERIN, 2008; MURPHY et al., 2012; REMONDI; CABRERA; SOUZA, 2014; ROLNICK et al., 2013).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Determinar e avaliar a adesão e a persistência na terapia hormonal adjuvante em pacientes com câncer de mama em tratamento em um hospital de referência no tratamento de câncer na cidade de Muriaé-MG e suas variáveis associadas.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Traçar o perfil dos pacientes em uso de hormonioterapia do Hospital do Câncer de Muriaé –MG / Fundação Cristiano Varella que estiveram em tratamento entre os anos de 2009 a 2014;
- Descrever a adesão e persistência com hormonioterapia nos pacientes em estudo;
- Identificar as variáveis associadas à adesão e persistência na terapia hormonal adjuvante para o câncer de mama de pacientes cadastrados no Hospital do Câncer de Muriaé – MG / Fundação Cristiano Varella.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E POPULAÇÃO DE INTERESSE

O estudo foi do tipo coorte retrospectiva, de caráter analítico e delineamento longitudinal, com abordagem quantitativa, a partir de coleta de dados secundários.

Foram investigados os prontuários médicos e o controle de dispensação de hormonioterápicos do setor da farmácia de pacientes com câncer de mama, em terapia hormonal adjuvante, do Hospital do Câncer de Muriaé – MG / Fundação Cristiano Varella (HCM-FCV). A população de interesse foi composta por mulheres com diagnóstico de câncer de mama, com idade acima de 18 anos, matriculadas e tratadas no HCM-FCV e que iniciaram a hormonioterapia no ano de 2009. Todos os demais pacientes que não atenderam a esses critérios, como também aqueles que não possuíam cadastro no banco de dados e, no mínimo dois registros em datas distintas no controle de dispensação do medicamento em destaque, do setor de farmácia, foram excluídos do estudo.

5.2 LOCAL DO ESTUDO

O presente estudo foi realizado no Hospital do Câncer de Muriaé - Fundação Cristiano Varella (HCM-FCV).

O HCM - FCV se localiza às margens da Rodovia BR-116, no município de Muriaé-MG e teve oficializado seu credenciamento junto ao Ministério da Saúde em novembro de 2002 e início pleno de suas atividades a partir de janeiro de 2003. Dentre os 276 hospitais habilitados no tratamento de câncer no Brasil pelo SUS, o referido hospital é um dos 44 Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON)¹ do país. Atualmente, atende a mais de duzentos e sessenta municípios de Minas Gerais e ainda outros estados, sendo referência no tratamento do câncer para mais de quatro milhões de habitantes (FUNDAÇÃO CRISTIANO VARELA, [c201-]).

¹ Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/>>.

5.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e aprovado sob o parecer nº 844.852, na data de 20 de outubro de 2014 (Anexo B).

Por se tratar de um estudo retrospectivo, de análise documental, o mesmo não contou com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todas as informações coletadas foram mantidas em sigilo em conformidade com o que prevê os termos da Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012 (BRASIL, 2013b) e com a Norma Operacional do Conselho Nacional de Saúde n. 001, de 30 de setembro de 2013 (BRASIL, 2013a).

5.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada no Hospital do Câncer de Muriaé – Fundação Cristiano Varela, entre os meses de maio a setembro de 2015.

Foram coletados um conjunto de informações dispostas em diferentes bancos de dados:

- Controle de dispensação de hormonioterápicos do setor da farmácia – banco de dados eletrônicos, criado para viabilizar o faturamento no SUS, visto que o fornecimento da hormonioterapia aos pacientes é gratuito. O mesmo forneceu informações para o cálculo da adesão e persistência no tratamento de cada paciente.
- Prontuário médico eletrônico – coleta de informações das pacientes relativas às características consideradas importantes para a identificação dos fatores que podem influenciar tais comportamentos.

Para a integração dos bancos de dados, utilizou-se o número de matrícula dessas mulheres na instituição, totalizando em 182 participantes.

Este estudo adotou a recomendação de um comprimido diário de hormonioterapia por cinco anos (60 meses) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, 2011). Os medicamentos distribuídos gratuitamente para o tratamento do câncer de mama são o tamoxifeno (TMX) e inibidores de aromatase (IA),

como o anastrozol. Todas as mulheres da coorte iniciaram a hormonioterapia a partir de 01 de janeiro de 2009 até 31 de dezembro do mesmo ano, não havendo censura à esquerda nas observações contempladas e, aquelas em uso de hormonioterapia por mais de cinco anos, tiveram seus dados truncados ao fim do período sob observação.

5.5 VARIÁVEIS DE INTERESSE

As informações pertinentes para o estudo, foram divididas em variáveis dependentes (adesão e persistência) e independentes.

5.5.1 Variáveis dependentes

5.5.1.1 Informações necessárias ao cálculo de adesão e persistência ao tratamento.

Foram coletados dados relacionados à dispensação da medicação pelo setor de farmácia, como: a quantidade de comprimidos dispensados para cada paciente e o número de dias do mesmo período. O método utilizado para cálculo da adesão foi a Razão de Posse de Medicamento (RPM), tomando como base o conjunto de prescrições individuais da seguinte forma:

$$\frac{\text{Total de dias com a medicação requerida}}{\text{Última data de dispensação de medicamento - data do início da hormonioterapia} + \text{quantidade de medicamento entregue em cada dispensação}}$$

O resultado dessa equação foi convertido em percentual e, considerado aderente o paciente que obteve resultado igual ou maior que 80%, de forma a facilitar a comparação dos dados com outros estudos (PETERSON et al., 2007; RAEBEL et al., 2013).

A medida da persistência foi calculada através do método do Nível Estimado de Persistência (Estimated Level of Persistence –ELPT), que considera o tempo entre o início da hormonioterapia até o seu abandono ou descontinuidade por 60 dias ou mais, contabilizando o

último suprimento de medicamento obtido. Foi considerada não persistente a paciente que descontinuou o tratamento no prazo citado acima e que não dispunha de informação de óbito (BRITO; PORTELA; VASCONCELLOS, 2014; DEZII, 2001; PETERSON et al., 2007).

5.5.2 Variáveis independentes

Informações relacionadas ao paciente que, segundo a literatura utilizada, são importantes para a identificação de fatores associados à adesão e persistência das pacientes a hormonioterapia (BOWLES et al., 2012; LAGARES et al., 2013; LEITE et al., 2011; LIN; ZHANG; MANSON, 2011; LIU et al., 2013; MATHES et al., 2014; SIMON et al., 2014; SOUZA et al., 2013). Todas essas informações foram coletadas do prontuário do paciente, divididas em três subgrupos e, posteriormente, categorizadas a fim de facilitar a comparação com outros estudos.

5.5.2.1 Características sociodemográficas

- *Idade no diagnóstico*: Foi coletada sob forma de variável quantitativa discreta (anos completos) a partir da data de nascimento do paciente, subtraída da data do diagnóstico. Na ausência, considerou a idade no início da hormonioterapia, sendo posteriormente categorizada em três estratos: até 49 anos; 50 a 69 anos; acima de 70 anos (SIMON et al., 2014).
- *Estado civil*: Foi utilizada a informação constante no prontuário médico no momento da matrícula, sendo categorizada em: solteira, casada, divorciada, desquitada, viúva, união estável ou sem informação, posteriormente dicotomizada em com companheiro e sem companheiro (BRITO; PORTELA; VASCONCELLOS, 2014).
- *Escolaridade*: A informação que foi utilizada para analisar o grau de escolaridade dos pacientes envolvidos partiu dos anos de estudo completos, estratificados posteriormente em níveis de escolaridade (baixo – 0 a 8 anos; intermediário – 9 a 11 anos; alto – 12 ou mais anos de estudos completos) (SIMON et al., 2014).

- *Raça*: Foi utilizada a informação constante no prontuário médico no momento da matrícula, sendo categorizada em: branca, negra, parda, indígena ou sem informação. Tal variável foi dicotomizada em branca e não-branca (BRITO; PORTELA; VASCONCELLOS, 2014).

5.5.2.2 Características clínicas

- *Estadiamento da doença*: Foi utilizada a base de classificação dos tumores malignos (TNM) elaborada pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), sendo estratificados em: estadiamentos 0, I, II, III, IV ou sem informação (BRASIL, 2004). Foram dicotomizados em estadiamento inicial– (0, I e II) e tardio (III e IV) (MURPHY, et al., 2012).
- *História familiar de câncer*: Ter história familiar de câncer refere-se diagnóstico de câncer em parentes exclusivamente consanguíneos, ascendentes ou colaterais até segunda geração (pais, avós, tios, tias, irmãos e irmãs). Assim, os pacientes foram categorizados em: sim; não e sem informação (BRASIL, 2004).
- *Outras comorbidades*: Refere-se a presença de comorbidades concomitantes ao câncer de mama, como por exemplo hipertensão arterial, diabetes, depressão, etc. Essa informação foi coletada a partir do registro em prontuário médico. Para sua contabilização, utilizou-se o Índice de Comorbidade de Charlson (ICC), que combina os níveis de risco de mortalidade à diferentes condições crônicas. Cada condição recebe uma pontuação diferente (1,2,3 ou 6), sendo somadas para fornecer um total para cada indivíduo. Nesse estudo, todas as pacientes tiveram pelo menos uma pontuação de 2 pontos, devido à presença da neoplasia (BALABRAM et al., 2015; CHARLSON et al., 1987).

5.5.2.3 Características assistenciais

- *Hormonioterapia utilizada*: Refere-se ao tipo de hormonioterapia ao qual o paciente foi submetido: Tamoxifeno (TMX) ou Anastrozol (IA);

- *Outras modalidades terapêuticas*: Informações referentes à realização de cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia;
- *Consultas na oncologia clínica*: Número de atendimentos por paciente durante o período de observação. Essa variável foi categorizada em até 13 consultas e 14 ou mais, sendo justificada pelo preconizado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, que prevê um mínimo de 14 consultas no seguimento terapêutico durante os cinco anos com hormonioterapia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011);
- *Tratamento Psicoterápico*: Total de atendimentos com psicólogo, por paciente, durante o período de observação;
- *Internações Hospitalares*: Total de autorizações de internação hospitalar, por paciente, independente do tipo e quantidade de dias, sendo categorizado em nenhuma, até 2 3 ou mais hospitalizações.

5.6 ANÁLISE DE DADOS

Inicialmente, os dados obtidos foram digitados e organizados em um banco de dados, utilizando o programa *Statistical Package of the Social Sciences* (SPSS, versão 15.0).

Conforme já referido, foram consideradas aderentes ao tratamento mulheres com MPR igual ou superior à 80% e persistentes àquelas que não descontinuaram o tratamento por 60 dias ou mais, salvo em casos de óbito. Como se trata de variáveis categóricas (ex: aderiu vs. não aderiu), foi analisada a distribuição da frequência das mesmas na população em estudo.

No tocante às variáveis independentes, foi analisado a distribuição da frequência na população em estudo e, no caso de variáveis quantitativas, realizou-se o cálculo de desvio padrão, media e intervalo de confiança.

Para analisar os fatores associados à adesão e persistência, foram realizadas análises bivariadas, utilizando o teste estatístico do qui-quadrado (χ^2) para a verificação de hipótese nula de não associação, e cálculo dos seus respectivos Odds Ratios e intervalos de confiança (95%). A regressão logística foi realizada para examinar os preditores da adesão e persistência a partir das relações significativas encontradas entre as variáveis dependentes e independentes.

Na verificação dos fatores associados à persistência ao longo do tempo, foi utilizada a metodologia da análise de sobrevivência. O início do tempo para contagem da persistência foi

considerado como a data de início da hormonioterapia. Para a análise de sobrevida, foram considerados como falha a descontinuidade (perda da persistência conforme definidos por outros autores (BRITO; PORTELA; VASCONCELLOS, 2014; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2014; PETERSON et al. 2007) ocorrida até o final do seguimento do estudo (31 de dezembro de 2014). Foram consideradas como censura as mulheres que foram persistentes até o final do seguimento ou até a data do óbito, considerando o tempo máximo de 60 meses. Os casos confirmados como perda de seguimento foram censurados na data referente ao último acompanhamento no setor farmacêutico. Nesse caso, foram incluídas as pacientes que tiveram seguimento incompleto e não foi atestado óbitos (não constantes no SIM local, ativas no Cadastro de Pessoas Física no ano de possível perda de seguimento e/ou consultas médicas subsequentes à data prevista para ida ao setor de dispensação).

As probabilidades de persistência foram calculadas de acordo com o método proposto por Kaplan-Meier, sendo a comparação das funções de sobrevida em relação às variáveis, realizada através do teste Log-rank. Para avaliação dos fatores prognósticos, foi utilizado o modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox, computando-se Hazard Ratio (HR) e correspondentes intervalos de confiança de 95%. A seleção das variáveis foi realizada por meio da significância obtida no modelo de Cox univariado ($p \leq 0,2$) e a relevância clínica destas. As variáveis incluídas na análise múltipla foram removidas segundo processo backward elimination. Permaneceram no modelo final apenas aquelas que se mantiveram significativas ($p \leq 0,05$). O teste de razão de verossimilhança foi utilizado para verificar a significância dos parâmetros dos modelos reduzidos e o teste diagnóstico de resíduos de Schoenfeld para avaliar a proporcionalidade dos modelos de Cox (CHARLSON et al., 1987). A entrada e análise descritiva dos dados foi realizada no programa SPSS versão 15.0 e o programa STATA versão 10.0, foi usado para análise de sobrevida e dos fatores prognósticos.

6 RESULTADOS

Os resultados do estudo estão apresentados no artigo intitulado *Fatores associados à adesão e persistência na hormonioterapia no tratamento do câncer de mama*², que segue e que será submetido à revista Cadernos de Saúde Pública.

Uma complementação dos resultados obtidos está apresentada nos Apêndices A e B.

² A apresentação do artigo segue as orientações para autores fornecidas pela revista Cadernos de Saúde Pública.

Fatores associados à adesão e persistência na hormonioterapia no tratamento do câncer de mama

Factors associated with adherence and persistence in hormonotherapy in breast cancer treatment

Factores asociados a adherencia y persistencia em terapia hormonal en tratamiento contra el cáncer de mama

Adesão e persistência na hormonioterapia

Resumo

Para determinar a adesão e persistência (A & P) na hormonioterapia para câncer de mama e variáveis associadas, foi conduzido um estudo de coorte retrospectivo de 182 mulheres em tratamento hormonal entre 2009 a 2014 provenientes de uma unidade oncológica de alta complexidade, da região Sudeste do Brasil. Foram realizadas análise bivariada para analisar os fatores associados à adesão e regressão uni e multivariada de Cox para identificar variáveis associadas à descontinuidade do tratamento ao longo do tempo. A adesão geral foi de 85,2% e a persistência de 43,6% no final de 5 anos. Não foi encontrada associação entre as variáveis independentes estudadas e a adesão. Entretanto, mulheres com estadiamento tardio, que não realizaram cirurgia e com 3 ou mais internações hospitalares exibiram maior risco de descontinuidade. Apesar da alta adesão, observa-se um aumento progressivo de pacientes não persistentes ao tratamento, influenciadas por características relacionadas à gravidade da doença, o que aumenta o risco de resposta terapêutica inadequada.

Palavras-chave: Neoplasias da mama; Antineoplásicos hormonais; Adesão à medicação; Pacientes desistentes do tratamento; Fatores de risco.

Abstract

To determine adherence and persistence (A & P) to hormonotherapy for breast cancer and associated variables, it was conducted a cohort retrospective study of 182 women treated between 2009 to 2014 from a cancer unit of high complexity, in the southeastern of Brazil. Bivariate analysis were performed to analyze the factors associated with adherence and

univariate and multivariate Cox regression to identify variables associated with discontinuation of treatment over time. The overall adherence was 85.2% and the persistence of 43.6% at the end of 5 years. No association was found between independent variables studied and adherence. However, women with late stage, which did not undergo surgery and with 3 or more hospitalizations exhibited increased risk of discontinuity. Although there is high adherence, there is a progressive increase in nonpersistent patients, influenced by characteristics related to the severity of the disease, which increases the risk of inadequate therapeutic response.

Keywords: Breast Neoplasms; Antineoplastic Agents Hormonal; Medication Adherence; Patient Dropouts; Risk Factors.

Resumen

Para determinar el cumplimiento y la persistencia (A & P) a la terapia endocrina para el cáncer de mama y las variables asociadas, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de 182 mujeres tratadas entre 2009 a 2014, frente a una unidad de cáncer de alta complejidad, el sureste de Brasil. Se realizó un análisis bivariante para analizar los factores asociados con el cumplimiento y la regresión univariante e multivariante de Cox para identificar variables asociadas con la interrupción del tratamiento con el tiempo. La adherencia global fue 85,2% y la persistencia del 43,6% al final de los 5 años. No se encontró asociación entre las variables independientes estudiadas y adherencia. Sin embargo, las mujeres con estadificación tardía, que no sometieron a cirugía y con 3 o más hospitalizaciones exhiben un mayor riesgo de discontinuidad. Aunque el alto cumplimiento, hay un aumento progresivo en los pacientes no persistentes, influenciado por características relacionadas con la gravedad de la enfermedad, lo que aumenta el riesgo de la respuesta terapéutica insuficiente.

Palabras clave: Neoplasias de la mama; Antineoplásicos hormonales; Cumplimiento de la medicación; Pacientes desistentes del tratamiento; Factores de riesgo.

Introdução

A utilização da hormonioterapia no tratamento do câncer de mama é fundamental para a transição do tratamento ativo aos cuidados de sobrevivência, pois melhora significativamente os resultados de sobrevida a longo prazo. Estudos evidenciam que o uso de tais drogas para tratamento do câncer de mama em estágio inicial pode reduzir o risco em 15 anos de recorrência e mortalidade, sendo recomendado como uma medida preventiva em 75-80% dos casos da doença.^{1,2} Além disso, por se tratar de antineoplásicos orais, estes podem propiciar uma melhor qualidade de vida aos doentes, ao proporcionar maior sensação de controle sobre a terapêutica e menor interferência em sua vida social. Outra vantagem seria a economia dos custos de hospitalização, equipamentos, recursos humanos quando comparamos à quimioterapia convencional.^{3,4}

Apesar de se conhecer todas as vantagens do tratamento hormonioterápico e, no caso do Brasil, ainda contar com a distribuição gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS), os resultados desejáveis muitas vezes não são alcançados devido à baixa adesão e persistência ao tratamento recomendado. Evidências garantem que os benefícios deste tratamento na mudança nas taxas de mortalidade e recorrência da doença só ocorrem de forma eficaz quando se faz seguimento integral do mesmo.^{5,6,7}

Os estudos de adesão e persistência (A & P) ganharam relevância pela percepção de que os resultados clínicos do tratamento são afetados não só pela maneira como os pacientes tomam seus medicamentos, mas também por quanto tempo eles os utilizam sem interrupção⁸. Assim, a adesão e a persistência devem ser definidas e medidas simultaneamente, a fim de se caracterizar a tomada da medicação de forma mais abrangente, fornecendo uma melhor compreensão sobre esta conduta.^{8,9}

Sabe-se que tais comportamentos (A & P) podem ser influenciados por diversos fatores, relacionados ao paciente, tratamento, serviços de saúde, crenças e hábitos de vida. No geral, os fatores associados à A&P para hormonioterapia têm sido pouco explorados até a presente data. A condução de pesquisas capazes de dimensionar tais fenômenos e retratá-los em um contexto definido representa uma importante estratégia para comparação, compreensão e produção de evidências para os serviços e profissionais de saúde, a fim de promover o sucesso da terapia empregada, a melhora da qualidade de vida do paciente, e finalmente, a redução da mortalidade por câncer de mama.^{2,10,11,12}

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo determinar e avaliar a adesão e persistência à hormonioterapia e suas variáveis associadas numa amostra de pacientes em tratamento para câncer de mama na região Sudeste do Brasil.

Métodos

Realizou-se um estudo de caráter analítico e delineamento longitudinal, a partir da coleta de dados secundários de mulheres com câncer de mama, em terapia hormonal adjuvante, tratadas em uma unidade de alta complexidade em oncologia, situado na região Sudeste do Brasil, referência no tratamento do câncer para mais de quatro milhões de habitantes.¹³

A população do estudo foi composta por mulheres com diagnóstico de câncer de mama, com idade acima de 18 anos, matriculadas e tratadas no referido hospital e que iniciaram a hormonioterapia no ano de 2009, e que tiveram medicamentos dispensados mais de uma vez até 31 de dezembro de 2014, segundo dados do setor da farmácia.

Foram coletados um conjunto de informações disponíveis em diferentes registros de diferentes setores do serviço: (1) controle de dispensação de hormonioterápicos do setor da farmácia, o qual fornece informações para o cálculo da adesão e persistência ao tratamento de cada paciente; (2) prontuário médico, onde foram coletadas informações relativas às características sociodemográficas, clínicas e assistenciais da paciente em tratamento, consideradas importantes para a identificação dos fatores que influenciam tais comportamentos. Para a integração dos dados, utilizou-se o número de matrícula dessas mulheres, totalizando em 182 participantes que atenderam aos critérios de inclusão do estudo.

Este estudo adotou a recomendação de um comprimido diário de hormonioterapia por cinco anos (60 meses).^{14,15,16} Os medicamentos distribuídos gratuitamente pelo SUS, para o tratamento do câncer de mama são o tamoxifeno (TMX) e inibidor de aromatase (IA), como o anastrozol. Todas as mulheres da coorte iniciaram a hormonioterapia entre 01 de janeiro de 2009 até 31 de dezembro do mesmo ano, não havendo censura à esquerda nas observações contempladas e, aquelas em uso de hormonioterapia por mais de cinco anos, tiveram seus dados truncados ao fim do período para observação.

As informações pertinentes para o estudo foram divididas em variáveis dependentes (adesão e persistência) e independentes. Segundo *The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*, adesão é definida como o grau em que o paciente atua em conformidade ao tratamento diário prescrito, com respeito ao horário, dose e frequência, e entende-se por persistência a duração do tempo desde a iniciação até a interrupção da terapia medicamentosa.⁸

O método utilizado para cálculo da adesão foi a Razão de Posse de Medicamento (RPM), tomando como base o conjunto de prescrições individuais da seguinte forma:

Total de dias com a medicação requerida

$$\frac{\text{Última data de dispensação de medicamento - data do início} + \text{quantidade de medicamento entregue na última dispensação}}{\text{Total de dias com a medicação requerida}}$$

O resultado dessa equação foi convertido em percentual e, considerada aderente a paciente que obteve resultado igual ou maior que 80%.^{9,18,19} Já a medida da persistência foi calculada através do método do Nível Estimado de Persistência (Estimated Level of Persistence –ELPT), que considera o tempo entre o início da hormonioterapia até o seu abandono ou descontinuidade por 60 dias ou mais, contabilizando o último suprimento de medicamento obtido. Foi considerada não persistente a paciente que descontinuou o tratamento no prazo citado acima e que não dispôs de confirmação de óbito.^{5,9,19}

As variáveis independentes de interesse foram divididas em três subgrupos e, posteriormente, categorizadas a fim de facilitar a comparação com outros estudos: (1) características sociodemográficas – idade no diagnóstico, ou na ausência desta, considerou-se a idade no início da hormonioterapia (até 49 anos; 50 a 69 anos; acima de 70 anos²⁰); escolaridade, em anos de estudos completos (nível de escolaridade baixo, intermediário ou alto²⁰); situação conjugal (com ou sem companheiro⁵) e raça (branca ou não-branca²¹); (2) características clínicas – estadiamento, segundo classificação dos tumores malignos (TNM)²² (inicial – estadiamentos 0, I e II e tardio – III e IV²); história familiar de câncer e presença de comorbidades, segundo Índice de Comorbidade de Charlson – ICC²³ (nenhuma ou pelo menos 1 comorbidade²⁴); (3) características assistenciais – tipo de hormonioterapia (tamoxifeno ou anastrozol); realização de quimioterapia, radioterapia e cirurgia; número de consultas na oncologia clínica (até 13 consultas e 14 ou mais²⁵); realização de atendimento psicoterápico e número de internações hospitalares durante o período de observação (nenhuma; até duas internações; três ou mais²¹).

Para analisar os fatores associados à adesão, foram realizadas análises bivariadas, utilizando o teste estatístico do qui-quadrado (χ^2).

Para verificação dos fatores associados à persistência foi utilizada a metodologia da análise de sobrevivência. O início do tempo para contagem da persistência foi considerado como a data de início da hormonioterapia. Para a análise de sobrevivência, foram considerados como falha a descontinuidade (perda da persistência conforme definidos por outros autores^{5,9,25}) ocorrida até o final do seguimento do estudo (31 de dezembro de 2014). Foram consideradas como censura as mulheres que foram persistentes até o final do seguimento ou até a data do óbito, considerando o tempo máximo de 60 meses. Os casos confirmados como perda de seguimento

foram censurados na data referente ao último acompanhamento no setor farmacêutico. Nesse caso, foram incluídas as pacientes que tiveram seguimento incompleto e que não foram à óbito (não constantes no Sistema de Informação de Moratidade - SIM municipal e ativas no Cadastro de Pessoas Física – CPF no ano de possível perda de seguimento e/ou consultas médicas subsequentes à data prevista para ida ao setor de dispensação).

As probabilidades de persistência foram calculadas de acordo com o método proposto por Kaplan-Meier, sendo a comparação destas em relação às variáveis, realizada através do teste Log-rank. Para avaliação dos fatores prognósticos, foi utilizado o modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox, computando-se Hazard Ratio (HR) e correspondentes intervalos de confiança de 95%. A seleção das variáveis foi realizada por meio da significância obtida no modelo de Cox univariado ($p \leq 0,2$) e a relevância clínica destas. As variáveis incluídas na análise múltipla foram removidas segundo processo "backward elimination". Permaneceram no modelo final apenas aquelas que se mantiveram significativas ($p \leq 0,05$). O teste de razão de verossimilhança foi utilizado para verificar a significância dos parâmetros dos modelos reduzidos e o teste diagnóstico de resíduos de Schoenfeld para avaliar a proporcionalidade dos modelos de Cox ²⁶. A entrada e análise descritiva dos dados foram realizadas no programa SPSS versão 15.0 e o programa STATA versão 10.0, foi usado para análise de sobrevida e dos fatores prognósticos.

O estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e aprovado sob o parecer nº 844.852.

Resultados

Um total de 182 mulheres iniciaram a hormonioterapia no ano de 2009, cujo registro atendia os critérios de inclusão do estudo. A média da idade no diagnóstico foi 58,2 anos ($\pm 13,5$), variando de 31 a 88 anos. Em relação às características clínicas e assistenciais, 67,5% possuíam a doença em estadiamento inicial (0, I e II) e o tratamento com tamoxifeno foi o mais prevalente (72,0%). A média de consultas com oncologista foi 10,5 atendimentos ($\pm 6,58$) e de internações hospitalares durante o período de observação foi de 2,64 ($\pm 2,39$). A Tabela 1 destaca a distribuição da população em relação às características sociodemográficas, clínicas e assistenciais.

A Figura 1 exhibe as taxas de adesão e persistência da coorte no final de cinco anos. A adesão entre as participantes foi de 85,2% (IC95% 79,2%-89,8%); destas, 47,7% (IC 95% 39,8%-55,7%) persistiram ao tratamento. A persistência geral foi de 49,5% (IC 95% 42,2%-56,7%), porém esse comportamento foi modificado ao longo tempo, apresentando taxas de

85,7% ao final do primeiro ano, 69,8% em dois anos, 53,5% em três anos, 50,3% em 4 anos e 43,6% no último ano. A Figura 2 apresenta a curva de persistência geral durante o tratamento.

A análise bivariada realizada para testar a associação entre a taxa de adesão e as variáveis independentes estudadas não se mostrou significativa para nenhuma delas. Utilizando a técnica de Kaplan-Meier, destacaram-se como fatores associados à maior probabilidade de persistência o estadiamento inicial da doença ao diagnóstico, o uso do tamoxifeno, a realização de radioterapia e cirurgia, o número de consultas com oncologista de acordo com o recomendado ($n \geq 14$) e a menor frequência de internações hospitalares (Tabela2).

A Tabela 3 apresenta os resultados da análise multivariada para persistência ao tratamento. O estadiamento avançado ao diagnóstico, a não realização de cirurgia e o aumento no número de internações exibiram maior risco de descontinuidade da hormonioterapia. As variáveis idade ao diagnóstico, tipo de hormonioterapia, número de consultas com oncologista e realização de radioterapia, apesar de também exibirem significância na análise multivariada ($p \leq 0,05$), não foram mantidas no modelo final pelo fato de não atenderem ao princípio de proporcionalidade dos riscos, segundo o teste de resíduos de Schoenfeld ($p < 0,05$).

Discussão

Na população estudada, foi observado que a grande maioria das pacientes (85,2%) aderiu à hormonioterapia, porém apenas 49,5% concluíram o tratamento sem interrupções significativas. Tais resultados, assim como os encontrados por outros autores,^{2,7,25,27} confirmam que, apesar da adesão à terapia hormonal adjuvante se apresentar geralmente elevada (70-80%), à medida que o tempo avança há um aumento progressivo de pacientes não persistentes ao tratamento, ou seja, que não concluem o mesmo da maneira recomendada.

Embora esses resultados sejam consistentes com estudos anteriores, ligeiras diferenças são vistas referentes aos critérios de elegibilidade da população estudada (pacientes com tumores iniciais, apenas mulheres jovens ou idosas, entre outros) e à metodologia empregada para definir e calcular adesão e persistência, o que muitas vezes dificulta as comparações com outros achados.^{28,29,30} Entre a variedade de métodos para estimar A & P, aqueles baseados em dados retrospectivos ainda são os mais utilizados, devido à facilidade no cálculo e baixo custo, além de apresentar taxas mais próximas às reais, quando comparados a estudos que utilizaram métodos diretos para determinar tais comportamentos.^{15,31, 32}

Em relação às estimativas de persistência, faz-se necessária a relativização dos resultados, uma vez que o conceito adotado corresponde à interrupção no tratamento maior ou igual a 60 dias. As mulheres consideradas não persistentes podem ter retornado para completar

o tratamento pelo período recomendado e assim, serem consideradas aderentes, segundo o método utilizado. Contudo, mulheres que experimentam lacunas maiores no tratamento endócrino para o câncer de mama dificilmente vão desfrutar dos benefícios que este pode proporcionar em relação à recorrência da doença e sobrevida.^{33,34}

A associação entre variáveis independentes e adesão a partir da análise bivariada foi dificultada pelo alto índice de mulheres aderentes no estudo. Admite-se que o cálculo a partir da Razão de Posse de Medicamentos (RPM) pode superestimar tal comportamento, ao considerar no denominador apenas o tempo com o medicamento em mãos e não todo o período de tratamento.³⁵ É uma limitação, mas acredita-se que esse viés pode ser atenuado quando tais estimativas são feitas sobre a base de dados secundários de grandes populações.³⁶

Observou-se que as variáveis associadas à persistência, encontradas no modelo final da análise multivariada, refletem a relação entre a maior gravidade da doença e a interrupção do tratamento hormonal adjuvante. Mulheres com estadiamento tardio são mais susceptíveis a descontinuar o tratamento. Essa relação também é observada em alguns estudos anteriores,^{5,25} nos quais mulheres com mais linfonodos envolvidos apresentaram maior taxa de descontinuidade e, conseqüentemente menor sucesso na terapia empregada, reafirmando também a conhecida relação inversa entre taxa de sobrevida e o estágio do câncer no momento do diagnóstico.^{6,7}

A não realização de cirurgia também foi relacionada à maior probabilidade de não persistência ao tratamento, corroborando com outros estudos.^{35,37} Segundo Font et al.²⁸, uma possível explicação para a relação com a realização de cirurgia é que muitas vezes o procedimento cirúrgico está indicado para pacientes com estadiamento mais precoce, já naquelas com a doença avançada, essa modalidade terapêutica muitas vezes é deixada de lado, priorizando o tratamento sistêmico.

O risco de não persistência aumentou com o número de internações hospitalares. Para Brito et al.⁵, apesar de muitos estudos não associarem de forma direta essa variável, essa relação pode ser justificada pela a gravidade da doença, presença de outras comorbidades e efeitos colaterais, produzindo diferentes respostas ao tratamento.

Outra variável que se mostrou significativa na análise de Kaplan Meier para persistência e é de grande relevância clínica refere-se ao número de consultas com o oncologista. A relação direta entre o maior número de consultas e a maior probabilidade em persistir ao tratamento reflete a importância da relação médico-paciente, tanto na provisão de informações pertinentes ao tratamento, como o surgimento de efeitos colaterais e seus manejos, como no apoio emocional mesmo após o tratamento ativo da doença. Evidências mostram que

a maioria dos pacientes, ao completar a fase “inicial” do tratamento (isto é, a realização de cirurgia, quimioterapia e radioterapia) não continuam a usar a figura do oncologista como seu principal provedor de cuidados, o que dificulta a manutenção da hormonioterapia.^{2,24,38}

Conclusão

Observa-se que apesar da adesão nesta coorte se apresentar elevada (85,2%), há uma diminuição importante nas taxas de persistência ano a ano, atingindo percentual abaixo de 50% no último ano de tratamento, o que reforça a importância de se medir tais comportamentos em conjunto, não só para entender melhor os fatores relacionados e identificar de forma mais eficiente, pacientes para intervenção, mas também para avaliar os resultados clínicos e econômicos, já que baixas taxas têm se associado a resultados adversos e altos custos de cuidado à saúde.

O aumento no risco de descontinuidade à hormonioterapia foi associado a características relacionadas à gravidade da doença (estadiamento tardio ao diagnóstico; não realização de cirurgia; 3 ou mais internações hospitalares), o que reflete ainda um número elevado de diagnósticos de câncer de mama avançado. Sabendo que o uso da terapia hormonal adjuvante nesses casos reduz de forma significativa o aparecimento de tumores secundários e, conseqüentemente melhoram as taxas de sobrevividas, estratégias devem ser pensadas para que essas mulheres experimentem os benefícios dessa modalidade terapêutica.

Pelo caráter retrospectivo e de base secundária deste estudo, não foi possível avaliar questões importantes relacionadas às pacientes, como o aparecimento e manejo dos efeitos adversos, crenças e hábitos, descritos na literatura como potencialmente associados à descontinuidade do tratamento. Portanto, identificar tais determinantes possivelmente modificáveis apresenta-se como um importante contribuinte no desenvolvimento de intervenções que melhorem tais comportamentos.

Referências

1. Burstein HJ, MD, Griggs JJ, Prestrud AA, Temin S. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer. *J Oncol Pract*. 2010; 6:243-6.
2. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 134:459-78.

3. Oliveira AT, Queiroz APA. Perfil de uso da terapia antineoplásica oral: a importância da orientação farmacêutica. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2012; 3:24-9.
4. Timmers L1, Boons CC, Kropff F, van de Ven PM, Swart EL, Smit EF, et al. Adherence and patients' experiences with the use of oral anticancer agents. *Acta Oncol*. 2014; 53:259-67.
5. Brito C, Portela MC, Vasconcellos MTL. Fatores associados à persistência à terapia hormonal em mulheres com câncer de mama. *Rev. Saúde Pública*. 2014; 48:284-95.
6. Makubate B, Donnan PT, Dewar JA, Thompson AM, McCowan C. Cohort study of adherence to adjuvant endocrine therapy, breast cancer recurrence and mortality. *Br J Cancer*. 2013; 108:1515-24.
7. McCowan C, Shearer J, Donnan PT, Dewar JA, Crilly M, Thompson AM, et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2008; 99:1763-8.
8. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008; 11:44-7.
9. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health*. 2007; 10:3-12.
10. Marques PAC, Pierin AMG. Fatores que influenciam a adesão de pacientes com câncer à terapia antineoplásica oral. *Acta paul. enferm*. 2008; 21: 323-9.
11. Remondi FA, Cabrera MAS, Souza RKT. Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo: prevalência e determinantes em adultos de 40 anos e mais. *Cad. Saúde Pública*. 2014; 30:126-36.
12. Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient characteristics associated with medication adherence *Clin Med Res*. 2013; 11:54-65.
13. Fundação Cristiano Varella. Hospital do Câncer de Muriaé. Histórico. <http://fcv.org.br/site/conteudo/conteudo.php?id=87> (acessado em 15 fev. 2016).
14. Inca. Tratamento pelo Sistema Único de Saúde. <http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/> (acessado em 15 fev. 2016).
15. Sociedade Brasileira de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Mastologia, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Câncer de mama: terapia endócrina e terapia alvo. In: Agência Nacional de Saúde Suplementar; Associação Médica Brasileira. Diretrizes clínicas na saúde suplementar, 2011.

- http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cancer_de_mama-terapia_endocrina_e_terapia_alvo.pdf (acessado em 18 out. 2015).
16. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Manual de Condutas, 2011. http://www.sbec.org.br/downloads/MANUAL_CONDUTAS_2011.pdf (acessado em 18 out. 2015).
 17. Owusu C, Buist DS, Field TS, Lash TL, Thwin SS, Geiger AM, et al. Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:549-55.
 18. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care*. 2013; 51:S11-21.
 19. Dezii CM. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. *Manag Care*. 2001; 10:42-5.
 20. Simon R, Latreille J, Matte C, Desjardins P, Bergeron E. Adherence to adjuvant endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients with regular follow-up. *Can J Surg*. 2014; 57:26-32.
 21. Brito C, Portela MC, Vasconcellos MT. Adherence to hormone therapy among women with breast cancer. *BMC Cancer*. 2014; 14:397.
 22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for patients: breast cancer. Washington: NCCN, 2014. (Stages 0, 1 and 2, 3 and 4) (Version 1/2014). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast (acessado em 23 ago. 2015).
 23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40:373-83.
 24. Cluze C, Rey D, Huiart L, BenDiane MK, Bouhnik AD, Berenger C, et al. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Ann Oncol*. 2012; 23:882-90.
 25. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershenbaum A, Tsai WY, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010; 28:4120-8.
 26. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevivência. *Cad. Saúde Pública*. 2002; 18:579-94.

27. Barron TI, Connolly R, Bennett K, Feely J, Kennedy MJ. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer*. 2007; 109:832-9.
28. Font R, Espinas JA, Gil-Gil M, Barnadas A, Ojeda B, Tusquets I, Oberguggenberger, et al. Prescription refill, patient self-report and physician report in assessing adherence to oral endocrine therapy in early breast cancer patients: a retrospective cohort study in Catalonia, Spain. *Br J Cancer*. 2012; 107:1249-56.
29. Oberguggenberger AS, Sztankay M, Beer B, Schubert B, Meraner V, Oberacher H, et al. Adherence evaluation of endocrine treatment in breast cancer: methodological aspects. *BMC Cancer*. 2012; 12:474.
30. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014;32:2255-69.
31. Neugut AI, Subar M, Wilde ET, Stratton S, Brouse CH, Hillyer GC, et al. Association between prescription co-payment amount and compliance with adjuvant hormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29:2534-42.
32. Chen JY, Diamant AL, Thind A, Maly RC. Determinants of breast cancer knowledge among newly diagnosed, low-income, medically underserved women with breast cancer. *Cancer*. 2008; 112:1153-61.
33. Barron TI, Cahir C, Sharp L, Bennett K. A nested case-control study of adjuvant hormonal therapy persistence and compliance, and early breast cancer recurrence in women with stage I-III breast cancer. *Br J Cancer*. 2013; 109:1513-21.
34. Pagni O, Gelber S, Colleoni M, Price KN, Simoncini E. Impact of SERM adherence on treatment effect: International Breast Cancer Study Group Trials 13-93 and 14-93. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 142:455-9.
35. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother*. 2006; 40:1280-88.
36. Güth U, Myrick ME, Kilic N, Eppenberger-Castori S, Schmid SM. Compliance and persistence of endocrine adjuvant breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 131:491-9.
37. Kemp A, Preen DB, Saunders C, Boyle F, Bulsara M, Malacova E, et al. Early discontinuation of endocrine therapy for breast cancer: who is at risk in clinical practice? *Springerplus*. 2014; 3:282.

38. Ziller V, Kyvernitakis I, Knöll D, Storch A, Hars O, Hadji P. Influence of a patient information program on adherence and persistence with an aromatase inhibitor in breast cancer treatment--the COMPAS study. *BMC Cancer*. 2013; 13:407.

Tabela 1. Distribuição das características sociodemográficas, clínicas e assistenciais de uma coorte de mulheres em tratamento para o câncer de mama com hormonioterapia, Brasil, 2015

| Variável | Frequência Absoluta (N) | Frequência Relativa (%) |
|--|-------------------------|-------------------------|
| <i>Características sociodemográficas</i> | | |
| Idade | | |
| Até 49 anos | 50 | 27,5 |
| 50 a 69 anos | 95 | 52,2 |
| 70 anos ou mais | 37 | 20,3 |
| Raça | | |
| Branca | 64 | 35,2 |
| Negra | 99 | 54,4 |
| Parda | 16 | 8,8 |
| Amarela | 3 | 1,6 |
| Escolaridade (anos) | | |
| Não alfabetizado | 14 | 7,7 |
| 1 a 8 anos | 113 | 62,1 |
| 9 a 11 anos | 29 | 15,9 |
| 12 anos ou mais | 20 | 11,0 |
| Situação Conjugal | | |
| Solteira | 34 | 18,7 |
| Casada | 86 | 47,3 |
| Viúva | 36 | 19,8 |
| Divorciada/Desquitada | 25 | 13,8 |
| <i>Características clínicas</i> | | |
| História familiar de câncer | | |
| Sim | 75 | 41,2 |
| Não | 84 | 46,2 |
| Comorbidades (ICC) | | |
| Sim | 91 | 50,0 |
| Não | 91 | 50,0 |
| ICC | | |
| 2 | 91 | 50,0 |
| 3 | 76 | 41,8 |
| 4 + | 15 | 8,2 |
| Estadiamento | | |
| I | 50 | 27,5 |
| II | 69 | 37,9 |
| III | 55 | 30,2 |
| IV | 7 | 3,8 |
| <i>Características assistenciais</i> | | |
| Hormonioterapia (HT) | | |
| Tamoxifeno | 131 | 72,0 |
| Anastrozol | 51 | 28,0 |
| Quimioterapia (exceto HT) | | |
| Sim | 182 | 100,0 |
| Não | - | - |
| Radioterapia | | |
| Sim | 141 | 77,5 |
| Não | 41 | 22,5 |
| Cirurgia | | |
| Sim | 142 | 78,0 |
| Não | 40 | 22,0 |
| Oncologia Clínica (nº atendimentos) | | |
| 1 a 4 | 41 | 22,5 |
| 5 a 13 | 76 | 41,8 |

| | | |
|-------------------------------|-----|------|
| 14 + | 65 | 35,7 |
| Tratamento psicoterápico | | |
| Sim | 23 | 12,6 |
| Não | 159 | 87,4 |
| Internações hospitalares (nº) | | |
| Nenhuma | 26 | 14,3 |
| Até 2 | 71 | 39,0 |
| 3+ | 85 | 46,7 |

Obs: Os dados não informados foram excluídos.

Tabela 2. Probabilidade de persistência não ajustada do tratamento hormonioterápico do câncer de mama, segundo características da população estudada

| Variável | Persistência | Probabilidade de Persistência | | |
|-------------------------------------|--------------|-------------------------------|---------------|--------------|
| | % | % | IC (95%) | LongRank (p) |
| Idade | | | | 0,216 |
| ≥ 70 anos | 49,5 | 46,6 | 27,35 – 63,77 | |
| 50-69 anos | 41,1 | 39,1 | 29,07 – 48,94 | |
| ≤ 49 anos | 58,0 | 55,7 | 40,44 – 68,50 | |
| Raça | | | | 0,381 |
| Não-branca | 45,8 | 42,3 | 32,91 – 51,34 | |
| Branca | 56,2 | 51,1 | 37,40 – 63,29 | |
| Escolaridade | | | | 0,629 |
| Nível alto | 54,2 | 52,3 | 37,05 – 65,57 | |
| Nível intermediário | 49,1 | 46,2 | 31,98 – 59,31 | |
| Nível baixo | 48,0 | 41,4 | 29,40 – 53,04 | |
| Situação conjugal | | | | 0,650 |
| Com companheiro | 51,2 | 47,7 | 36,44 – 58,17 | |
| Sem companheiro | 48,2 | 43,5 | 32,76 – 53,71 | |
| História Familiar | | | | 0,341 |
| Não | 53,6 | 50,5 | 38,94 – 60,94 | |
| Sim | 46,7 | 40,9 | 29,00 – 52,39 | |
| Estadiamento | | | | ≤ 0,001 |
| Inicial | 58,0 | 56,6 | 47,01 – 65,07 | |
| Tardio | 33,9 | 18,4 | 8,54 – 31,15 | |
| Comorbidades (ICC) | | | | 0,832 |
| ≤1 | 49,5 | 44,6 | 33,65 – 54,99 | |
| Nenhuma | 49,5 | 45,9 | 34,97 – 56,15 | |
| Hormonioterapia | | | | ≤ 0,001 |
| TMX | 59,5 | 57,5 | 48,30 – 65,67 | |
| IA | 23,5 | 8,0 | 2,10 – 19,22 | |
| Oncologia Clínica (nº atendimentos) | | | | ≤ 0,001 |
| ≥ 14 | 89,2 | 88,2 | 76,77 – 94,19 | |
| ≤13 | 27,4 | 19,8 | 12,78 – 28,02 | |
| Cirurgia | | | | 0,036 |
| Sim | 52,1 | 48,2 | 39,35 – 56,51 | |
| Não | 40,0 | 32,4 | 19,49 – 49,63 | |
| Radioterapia | | | | ≤ 0,002 |
| Não | 31,7 | 23,2 | 11,00 – 37,95 | |
| Sim | 54,6 | 51,3 | 42,32 – 59,47 | |
| Internação Hospitalar (nº) | | | | ≤ 0,001 |
| Nenhuma | 69,2 | 66,2 | 43,55 – 81,55 | |
| Até 2 | 64,8 | 61,2 | 48,11 – 71,97 | |
| ≥3 | 30,6 | 26,5 | 17,32 – 36,56 | |

| | | | | |
|---------------------------|------|------|---------------|-------|
| Atendimento Psicoterápico | | | | 0,458 |
| Não | 48,4 | 43,8 | 35,59 – 51,76 | |
| Sim | 56,5 | 54,8 | 32,29 – 72,59 | |

Tabela 3. Hazardratios (HR) brutas e ajustadas das variáveis selecionadas para o modelo multivariado para persistência à hormonioterapia

| Variáveis | HR bruta | IC (95%) | HR ajustada | IC (95%) |
|-------------------------------------|----------|--------------|-------------|--------------|
| Idade | | | - | |
| ≥70 anos | 1 | | | |
| 50- 69 anos | 1,40 | 0,79 – 2,47 | | |
| ≤49 anos | 0,94 | 0,49 – 1,82 | | |
| Estadiamento | | | | |
| Inicial | 1 | | 1 | |
| Tardio | 2,53 | 1,66 – 3,86 | 2,24 | 1,45 – 3,45 |
| Hormonioterapia | | | - | |
| TMX | 1 | | | |
| IAS | 3,43 | 2,24 – 5,26 | | |
| Oncologia Clínica (nº atendimentos) | | | - | |
| ≥ 14 | 1 | | | |
| ≤13 | 14,16 | 6,51 – 30,81 | | |
| Cirurgia | | | | |
| Sim | 1 | | 1 | |
| Não | 1,63 | 1,03 – 6,01 | 3,46 | 2,00 – 5,97 |
| Radioterapia | | | - | |
| Não | 1 | | | |
| Sim | 2,29 | 1,46 – 3,58 | | |
| Internação Hospitalar (nº) | | | | |
| Nenhuma | 1 | | 1 | |
| Até 2 | 1,21 | 0,55 – 2,69 | 2,21 | 0,92 – 5,29 |
| ≥3 | 3,04 | 1,49 – 6,37 | 6,06 | 2,53 – 14,54 |

Figura1. Adesão e Persistência à hormonioterapia no final de cinco anos para o tratamento do câncer de mama, Brasil, 2015

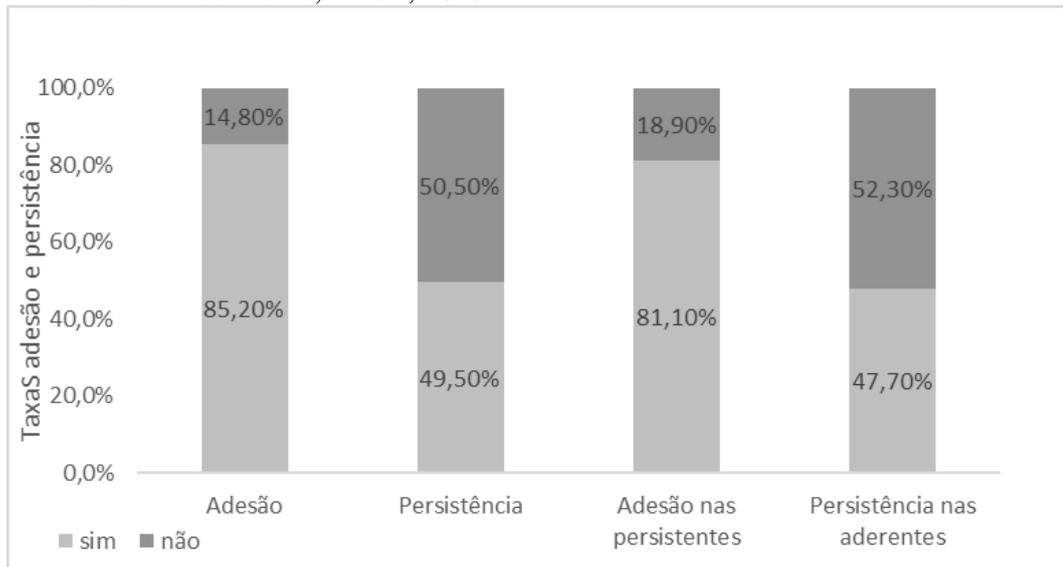
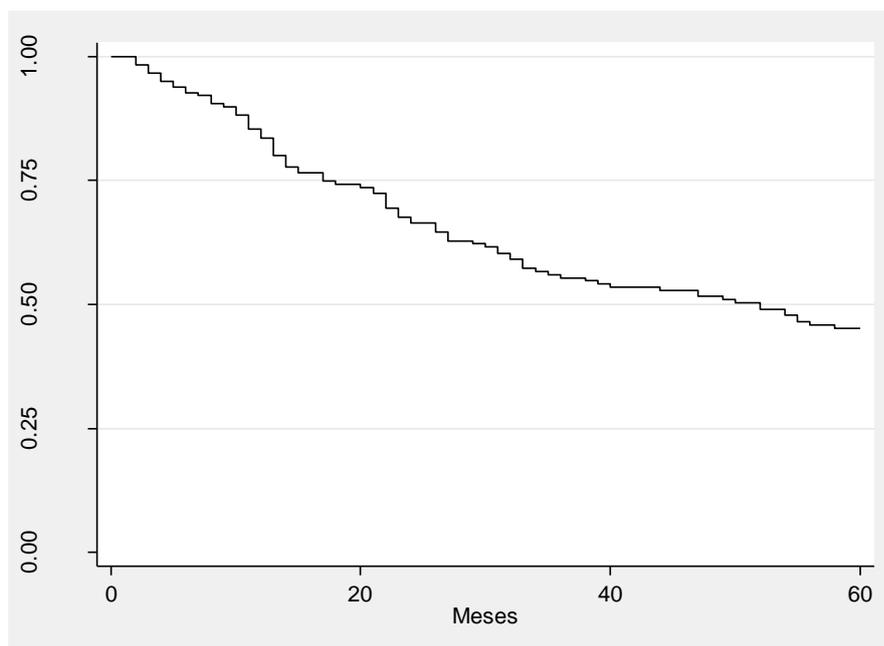


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para persistência na hormonioterapia de uma coorte de mulheres em tratamento com câncer de mama entre os anos de 2009 a 2014, Brasil, 2015



7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores que podem influenciar à adesão e persistência na hormonioterapia de mulheres com câncer de mama, a fim de contribuir para a excelência da assistência prestada a essas pacientes. Nessa direção, observa-se que apesar da adesão nesta coorte se apresentar elevada (85,2%), há uma diminuição importante nas taxas de persistência ano a ano, atingindo percentual abaixo de 50% no último ano de tratamento, o que reforça a importância de se medir tais comportamentos em conjunto, não só para entender melhor os fatores relacionados e identificar de forma eficiente pacientes para intervenção, mas também para avaliar os resultados clínicos e econômicos, já que baixas taxas têm se associado a resultados adversos e altos custos de cuidado à saúde.

O aumento no risco de descontinuidade à hormonioterapia foi associado a características relacionadas à gravidade da doença (estadiamento tardio ao diagnóstico; não realização de cirurgia; 3 ou mais internações hospitalares), o que reflete ainda um número elevado de diagnósticos de câncer de mama avançado. Sabe-se que o estágio da doença no momento do diagnóstico é geralmente o fator mais importante para determinar a sobrevida do paciente com câncer, isto, porque muitos tratamentos estão mais acessíveis para tumores detectados precocemente ou são mais prováveis de terem sucesso terapêutico. Entretanto, o uso da terapia hormonal adjuvante nesses casos reduz de forma significativa o aparecimento de tumores secundários, por isso, estratégias devem ser pensadas para que essas mulheres experimentem os benefícios dessa modalidade terapêutica.

Pelo caráter retrospectivo e de base secundária deste estudo, não foi possível avaliar questões importantes relacionadas às pacientes, como o aparecimento e manejo dos efeitos adversos, crenças e hábitos, descritos na literatura como potencialmente associados à descontinuidade do tratamento. Portanto, identificar tais determinantes possivelmente modificáveis apresenta-se como um contribuinte no desenvolvimento de intervenções que melhorem tais comportamentos.

Os pacientes com câncer, assim como aqueles portadores de outras doenças crônicas, são potenciais candidatos ao seguimento inadequado do regime terapêutico, pois muitas vezes o tratamento exige mudanças comportamentais e nos padrões de vida. Por isso, entende-se que adesão e persistência ao tratamento vão muito além do cumprimento de ordens impostas através de uma prescrição, constitui num processo que implica vínculos, seja do

paciente com sua condição de saúde, com seus vínculos pessoais e sociais e com o serviço de saúde assistente.

Acredita-se que a abordagem multidisciplinar no tratamento do câncer derruba barreiras de acesso, harmoniza o relacionamento entre profissionais na busca de melhores propostas terapêuticas, contribui para melhoria da qualidade do cuidado e para maior satisfação do paciente, além de propiciar diferentes caminhos para busca de novos tratamentos e para a cura do câncer. E tudo isso tem impacto na A&P.

Em situações como o tratamento hormonal para o câncer de mama, a integração do farmacêutico clínico na equipe pode funcionar como uma excelente ferramenta de intervenção para a melhoria do cumprimento adequado da terapêutica. Assim como o câncer de mama tem maior incidência a partir dos 50 anos, também são mais frequentes a existência de comorbidades e o aumento da sensibilidade aos efeitos tóxicos dos medicamentos. Nesse sentido, a avaliação farmacêutica da prescrição e da forma como a paciente utiliza os medicamentos, pode corroborar na otimização dos resultados esperados, uma vez que alterações no processo de uso podem ser realizadas a partir da detecção de interações medicamentosas.

Por fim, esse estudo buscou contribuir com informações que possibilitem a discussão de questões relativas à operacionalização de estudos de adesão e persistência para patologias crônicas, sobretudo considerando resultados brasileiros. Sabe-se que pesquisas propiciam orientar melhor os investimentos em saúde, inclusive gerando evidências para inclusão e exclusão de procedimentos no SUS, segundo critérios de efetividade. Assim, outros estudos de adesão e persistência podem contribuir ainda mais para a melhoria da política nacional de atenção ao câncer.

REFERÊNCIAS

- ADAMI, H. L.; HUNTER, D.; TRICHOPOULOS, D. **Textbook of cancer epidemiology**. 2. ed. Oxford: University Press, 2008.
- ANDRADE, S. E. et al. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, Chichester, v. 15, n. 8, p. 565-574, 2006.
- BALABRAM, D. et al. Association between age and survival in a cohort of Brazilian patients with operable breast cancer. **Cadernos de saúde pública**, Rio de Janeiro, v.31, n.8, p.1732-1742, ago. 2015
- BARRON, T. I. et al. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. **Cancer**, Hoboken, v. 109, n. 5, p. 832-839, Mar 2007.
- BATISTA, E. M. M. **Avaliação da adesão à terapêutica farmacológica com antineoplásicos orais**. 2012. 100f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)– Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2012.
- BEN, A. J. **Confiabilidade e análise do desempenho de dois questionários de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo: teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire**. 2011. 106f. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia)– Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, 2011.
- BOWLES, E. J. A. et al. Patient-reported discontinuation of endocrine therapy and related adverse effects among women with early-stage breast cancer. **Journal of oncology practice**, Alexandria, v. 8, n. 6, p. 149-157, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Controle do câncer de mama: documento de consenso**. Rio de Janeiro: MS/Inca, 2004. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/publicacoes/consensointegra.pdf>>. Acesso em: 5 ago. 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Parâmetros técnicos para programação de ações de detecção precoce do câncer da mama: recomendações para gestores estaduais e municipais**. Rio de Janeiro: Inca, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Norma Operacional n. 001, de 30 de setembro de 2013**. Dispõe sobre a organização e funcionamento do Sistema CEP/CONEP, e sobre os procedimentos para submissão, avaliação e acompanhamento da pesquisa e de desenvolvimento envolvendo seres humanos no Brasil, nos termos do item 5, do Capítulo XIII, da Resolução CNS n° 466 de 12 de dezembro de 2012. Brasília: CONEP, 2013a. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/CNS%20%20Norma%20Operacional%20001%20-%20conep%20finalizada%2030-09.pdf>. Acesso em: 10 set. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde, Conselho Nacional da Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas de regulamento de pesquisa envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 13 jun. 2013b. Seção 1, p. 59.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle. Coordenação Geral de Sistemas de Informação. **Manual de bases técnicas da oncologia: SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais**. 14. ed. Brasília, Ministério da Saúde, 2013c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013d. 124 p. (Cadernos de Atenção Básica, n. 13).

BRITO, C. **Adesão e persistência à terapia endócrina para o câncer de mama, fatores preditores e resultados relacionados**. 2011. 149f. Tese (Doutorado em Ciências em Saúde Pública)– Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2011.

BRITO, C.; PORTELA, M. C.; VASCONCELLOS, M. T. L. Fatores associados à persistência à terapia hormonal em mulheres com câncer de mama. **Revista de saúde pública**, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 284-295, 2014.

BRITO, C.; PORTELA, M. C.; VASCONCELLOS, M. T. L. Survival of breast cancer women in the state of Rio de Janeiro, Southeastern Brazil. **Revista de saúde pública**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 481-489, 2009.

BRUNTON, L. L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

BURSTEIN, H. J. et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 32, n. 21, p. 2255-2269, May 2014.

BURSTEIN, H. J. et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. **Journal of oncology practice**, Alexandria, v. 6, n. 5, p. 243-246, 2010.

CAMPAGNA, E. J. et al. Methodological considerations in estimating adherence and persistence for a long-acting injectable medication. **Journal of managed care & specialty pharmacy**, Alexandria, v. 20, n. 7, p. 756-766, 2014.

CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal of chronic diseases**, St. Louis, v. 40, n. 5, p. 373-383, 1987.

CLUZE, C. et al. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. **Annals of oncology**, London, v. 23, n. 4, p. 882-890, Apr 2012.

CONROY, S. M. et al. Obesity and breast cancer survival in ethnically diverse postmenopausal women: the Multiethnic Cohort Study. **Breast cancer research and treatment**, Dordrecht, v. 129, n. 2, p. 565-574, Sep 2011.

CRAMER, J. A. et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. **Value in health**, Malden, v. 11, n. 1, p. 44-47, Jan/Feb 2008.

DAVIDSON, B.; VOGEL, V.; WICKERHAM, L. Oncologist-Patient discussion of adjuvant hormonal therapy in breast cancer: Results of a linguistic study focusing on adherence and persistence to therapy. **The journal of supportive oncology**, Huntington, v. 5, n. 3, p. 139-143, Mar 2007.

DEMICHELI, R.; AMBROGI, F. Comparative benefit from small tumour size and adjuvant chemotherapy: clues for explaining breast cancer mortality decline. **BMC cancer**, London, v. 14, p. 702, Sep 2014.

DEZII, C. M. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. **Managed care**, Langhorne, v. 10, n. 2, p. 42-45, Feb 2001.

DOWSETT, M. et al. Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 28, n. 3, p. 509-518, Jan 2010.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. **Lancet**, London, v. 378, n. 9793, p. 771-784, Aug 2011.

FONSECA, M.; ARAÚJO, G. T. B.; SAAD, E. D. Cost-effectiveness of anastrozole, in comparison with tamoxifen, in the adjuvant treatment of early breast cancer in Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 4, p. 410-415, jul./ago. 2009.

FONT, R. et al. Prescription refill, patient self-report and physician report in assessing adherence to oral endocrine therapy in early breast cancer patients: a retrospective cohort study in Catalonia, Spain. **British journal of cancer**, London, v. 107, n. 8, p. 1249-1256, Oct 2012.

FUNDAÇÃO CRISTIANO VARELA. Hospital do Câncer de Muriaé. **Histórico**. [c201-]. Disponível em: <<http://www.fcv.org.br/site/conteudo/conteudo.php?id=87>>. Acesso em: 30 out. 2014.

GIRIANELLI, V. R.; GAMARRA, C. J.; SILVA, G. A. Os grandes contrastes namortalidade por câncer do colouterino e de mama no Brasil. **Revista de saúde pública**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 459-467, jun. 2014.

HERSHMAN, D. L. et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 28, n. 27, p. 4120-4128, Sep 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Tratamento pelo Sistema Único de Saúde**. c1996-2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/>>. Acesso em: 15 fev. 2016

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH OF CANCER. **Globocan 2012**: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. c2014. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx>. Acesso em: 10 out. 2014.

INUMARU, L. E.; SILVEIRA, E. A.; NAVES, M. M. V. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cadernos de saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, jul. 2011.

JOHN-BAPTISTE, A. A. et al. A systematic review and methodological evaluation of published cost-effectiveness analyses of aromatase inhibitors versus tamoxifen in early stage breast cancer. **PloS one**, San Francisco, v. 8, n. 5, p. e62614, May 2013.

JORNET, J. E. P. et al. Aspectos farmacoeconômicos de los citostáticos orales. **Farmacia Hospitalaria**, Madrid, v. 35, n. 2, p. 25-31, 2011.

LAGARES, E. B. et al. Excesso de peso em mulheres com diagnóstico de câncer de mama em hormonioterapia com tamoxifeno. **Revista brasileira de cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 2, p. 201-210, maio/jun. 2013.

LEAL, J. H. S.; CUBERO, D.; DEL GIGLIO, A. Hormonioterapia paliativa em câncer de mama: aspectos práticos e revisão da literatura. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 8, n. 4, p. 338-343, jul./ago. 2010.

LEITE, F. M. C. et al. Mulheres com diagnóstico de câncer de mama em tratamento com tamoxifeno: perfil sociodemográfico e clínico. **Revista brasileira de cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 57, n. 1, p. 15-21, jan./mar. 2011.

LESSA, P. R. A. **Tradução, adaptação e validação da escala Adherence Determinants Questionnaire para uso no Brasil**. 2012. 134f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem)—Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Enfermagem e Odontologia, Fortaleza, 2012.

LIN, J. H.; ZHANG, S. M.; MANSON, J. E. Predicting adherence to tamoxifen for breast cancer adjuvant therapy and prevention. **Cancer prevention research**, Philadelphia, v. 4, n. 9, p. 1360-1365, Sep 2011.

LIU, Y. et al. Adherence to adjuvant hormone therapy in low-income women with breast cancer: the role of provider-patient communication. **Breast cancer research and treatment**, Dordrecht, v. 137, n. 3, p. 829-836, Feb 2013.

LOVE, R. R.; PHILIPS, J. Oophorectomy for breast cancer: history revisited. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 94, n. 19, p. 1433-1434, Oct 2002.

MAJEWSKI, J. M. et al. Qualidade de vida em mulheres submetidas à mastectomia comparada com aquelas que se submeteram à cirurgia conservadora: uma revisão de literatura. **Ciência & saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 3, p. 707-716, jan./mar.2012.

MAKUBATE, B. et al. Cohort study of adherence to adjuvant endocrine therapy, breast cancer recurrence and mortality. **British journal of cancer**, London, v. 108, n. 7. p. 1515-1524, Apr 2013.

MARQUES, P. A. C.; PIERIN, A. M. G. Fatores que influenciam a adesão de pacientes com câncer à terapia antineoplásica oral. **Acta paulista de enfermagem**, São Paulo, v. 21, n. 2, p. 323-329, 2008.

- MARTIN, B. C. et al. Contrasting measures of adherence with simple drug use, medication switching, and therapeutic duplication. **The Annals of pharmacotherapy**, Cincinnati, v. 43, n. 1, p. 36-44, Jan 2009.
- MATHES, T. et al. Adherence influencing factors in patients taking oral anticancer agents: a systematic review. **Cancer epidemiology**, Amsterdam, v. 38, n. 3, p. 214-226, Jun 2014.
- MCCOWAN, C. et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. **British journal of cancer**, London, v. 99, n. 1, p. 1763-1768, Dec 2008.
- MCCOWAN, C. et al. The value of high adherence to tamoxifen in women with breast cancer: a community based cohort study. **British journal of cancer**, London, v. 109, n. 5, p. 1172-1180, Sep 2013.
- MOURITS, M. J.; BUIJS, C. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen: side-effects on the female genital tract are not always what they seem. **Annals of oncology**, London, v. 23, n. 11, p. 2990, Nov 2012.
- MUNSELL, M. F. et al. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. **Epidemiologic reviews**, Baltimore, v. 36, n. 1, p. 114-136, 2014.
- MURPHY, C. C. et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. **Breast cancer research and treatment**, Dordrecht, v. 134, n. 2, p. 459-478, Jul 2012.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **NCCN guidelines for patients: breast cancer**. Washington: NCCN, 2014. (Stages 0, 1 and 2, 3 and 4) (Version 1/2014). Disponível em: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast>. Acesso em: 10 nov. 2014.
- NAUL, D. P. Proportion of days covered (PDC) as a preferred method of measuring medication adherence. **Pharmacy quality alliance**. c2014. Disponível em: <<http://www.pqaalliance.org/images/uploads/files/PQA%20PDC%20vs%20%20MPR.pdf>>. Acesso em: 10 nov. 2014.
- OSHIRO, M. L. et al. Câncer de mama avançado como evento sentinela para avaliação do programa de detecção precoce do câncer de mama no Centro-Oeste do Brasil. **Revista brasileira de cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 1, p. 15-23, jan./mar. 2014.

OWUSU, C. et al. Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor positive breast cancer. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 26, n. 4, p. 549-555, Feb 2008.

PEREIRA, M. B. et al. Grupo etário e periodicidade recomendados para a mamografia de rastreio: uma revisão sistemática. **Ciência & saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 1135-1140, abr. 2014.

PETERSON, A. M. et al. Checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. **Value in health**, Malden, v. 10, n. 1, p. 3-12, Jan/Feb 2007.

RAEBEL, M. A. et al. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. **Medical care**, Hagerstown, v. 51, n. 8, p. S11-21, Aug 2013. Supplement 3.

REMONDI, F. A.; CABRERA, M. A. S.; SOUZA, R. K. T. Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo: prevalência e determinantes em adultos de 40 anos e mais. **Cadernos de saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 126-136, 2014.

ROCHA, J. A. **Análise dos benefícios clínicos do tratamento adjuvante com tamoxifeno em pacientes com câncer de mama no Hospital do Câncer do Ceará no período de abril/1999 a abril/2004**. 2009. 81f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia)– Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

ROLNICK, S. J. et al. Patient characteristics associated with medication adherence. **Clinical medicine & research**, Marshfield, v. 11, n. 2, p. 54-65, Jun 2013.

ROSA, L. M.; RADÜNZ, V. Do sintoma ao tratamento adjuvante da mulher com câncer de mama. **Texto & contexto-enfermagem**, Florianópolis, v. 22, n. 3, p. 713-721, jul./set. 2013.

SILVA, G. A. et al. Acesso à detecção precoce do câncer de mama no Sistema Único de Saúde: uma análise a partir dos dados do Sistema de Informações em Saúde. **Cadernos de saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 7, p. 1537-1550, jul. 2014.

SIMON, R. et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients with regular follow-up. **Canadian journal of surgery**, Ottawa, v. 57, n. 1, p. 26-32, Feb 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Câncer de mama: terapia endócrina e terapia alvo. In: AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR; ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA.

Diretrizes clínicas na saúde suplementar. 2011. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cancer_de_mama-terapia_endocrina_e_terapia_alvo.pdf>. Acesso em: 7 out. 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA. Câncer de mama: tratamento cirúrgico. In: AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR; ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. **Diretrizes clínicas na saúde suplementar.** 2011. Disponível em:

<http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cancer_de_mama-tratamento_cirurgico.pdf>. Acesso em: 7 out. 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. **Manual de Condutas.** 2011. Disponível em: <http://www.sboc.org.br/downloads/MANUAL_CONDUTAS_2011.pdf>. Acesso em: 18 out. 2015.

SOUZA, B. F. et al. Pacientes em uso de quimioterápicos: depressão e adesão ao tratamento. **Revista da Escola de enfermagem da USP**, São Paulo, v. 47, n. 1 p. 61-68, fev. 2013.

TAYLOR, H. S. Designing the ideal selective estrogen receptor modulator – an achievable goal? **Menopause**, Hagerstown, v. 16, n. 3, p. 609-615, May/Jun 2009.

TIMMERS, L. et al. Adherence and patients' experiences with the use of oral anticancer agentes. **Acta oncologica**, London, v. 53, n. 2, p. 259-267, Feb 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **National cancer control programmes: policies and managerial guidelines.** 2. ed. Geneva: WHO, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adherence to long-term therapies: evidence for action.** Geneva: WHO, 2003.

ZILLER, V. et al. Influence of a patient information program on adherence and persistence with an aromatase inhibitor in breast cancer treatment – the COMPAS study. **BMC cancer**, London, v. 13, p. 407, Sep 2013.

APÉNDICES

APÊNDICE A – Complementação dos dados obtidos

FATORES ASSOCIADOS À ADESÃO E PERSISTÊNCIA NA HORMONIOTERAPIA

A Tabela 1 apresenta os resultados da análise bivariada para adesão e persistência, que não se mostrou significativa para nenhuma variável estudada quando associada à adesão. Para a persistência, as razões de risco indicam que as chances descontinuar a hormonioterapia mostraram-se 170,0% maiores entre as pacientes com estadiamento tardio ($p = 0,02$), em comparação com as iniciais, 370,0% maiores entre as que utilizaram o anastrozol ($p \leq 0,001$), 55% maiores entre as mulheres com menor número de consultas com oncologista ($p \leq 0,001$), 400% maiores entre as que tiveram três ou mais internações ($p \leq 0,001$) e 160% maiores entre as mulheres que não fizeram radioterapia ($p = 0,01$)

Tabela 1 – Análise Bivariada das características independentes, segundo adesão e persistência à hormonioterapia no câncer de mama, Brasil, 2015

| Variável | Adesão | | | Persistência | | |
|---------------------------|--------|----------------------|----------|--------------|----------------------|----------|
| | % | OR (95% IC) | <i>p</i> | % | OR (95% IC) | <i>p</i> |
| <i>Idade</i> | | | 0,218 | | | 0,060 |
| ≥70 anos | 89,2 | 1 | | 49,5 | 1 | |
| 50- 69 anos | 86,3 | 0,634 (0,256; 1,571) | | 41,1 | 1,983 (0,990; 3,972) | |
| ≤49 anos | 80,0 | 0,485 (0,139; 1,689) | | 58,0 | 0,942 (0,397; 2,233) | |
| <i>Raça</i> | | | 0,511 | | | 0,177 |
| Não-branca | 86,4 | 1 | | 45,8 | 1 | |
| Branca | 82,8 | 0,756 (0,327; 1,744) | | 56,2 | 1,524 (0,826; 2,811) | |
| <i>Escolaridade</i> | | | 0,637 | | | 0,522 |
| Nível alto | 83,3 | 1 | | 54,2 | 1 | |
| Nível intermediário | 90,6 | 1,920 (0,582; 6,334) | | 49,1 | 0,959 (0,474; 1,938) | |
| Nível baixo | 81,3 | 0,871 (0,335; 2,266) | | 48,0 | 0,781 (0,378; 1,615) | |
| <i>Situação conjugal</i> | | | 0,729 | | | 0,713 |
| Com companheiro | 86,0 | 1 | | 51,2 | 1 | |
| Sem companheiro | 84,2 | 1,56 (0,508; 2,631) | | 48,2 | 1,116 (0,623; 2,000) | |
| <i>História Familiar</i> | | | 0,223 | | | 0,385 |
| Não | 81,0 | 1 | | 53,6 | 1 | |
| Sim | 88,0 | 1,402 (0,239; 1,402) | | 46,7 | 2,463 (0,706; 2,463) | |
| <i>Estadiamento</i> | | | 0,323 | | | 0,002 |
| Tardio | 88,7 | 1 | | 33,9 | 1 | |
| Inicial | 83,2 | 0,630 (0,251; 1,584) | | 58,0 | 2,694 (1,421; 5,108) | |
| <i>Comorbidades (ICC)</i> | | | 0,144 | | | 1,00 |
| 1+ | 89,0 | 1 | | 49,5 | 1 | |
| Sem comorbidade | 81,3 | 0,537 (0,231; 1,248) | | 49,5 | 1 (0,559; 1,788) | |

Continua

Conclusão

| Variável | Adesão | | | Persistência | | |
|--|--------|-----------------------|----------|--------------|----------------------|----------|
| | % | OR (95% IC) | <i>p</i> | % | OR (95% IC) | <i>p</i> |
| <i>Hormonioterapia</i> | | | 0,468 | | | <0,0001 |
| IA | 88,2 | 1 | | 23,5 | 1 | |
| TMX | 84,0 | 0,698 (0,264; 1,845) | | 59,5 | 4,783 (2,290; 9,976) | |
| <i>Oncologia Clínica (nº atendimentos)</i> | | | 0,877 | | | <0,0001 |
| ≥ 14 | 84,6 | 1 | | 89,2 | 1 | |
| ≤ 13 | 85,5 | 1,070 (0,458; 2,496) | | 27,4 | 0,045 (0,019; 0,110) | |
| <i>Cirurgia</i> | | | 0,591 | | | 0,1760 |
| Não | 82,5 | 1 | | 40,0 | 1 | |
| Sim | 85,9 | 1,294 (0,504; 3,332) | | 52,1 | 1,632 (0,800; 3,331) | |
| <i>Radioterapia</i> | | | 0,589 | | | 0,0100 |
| Não | 87,8 | 1 | | 31,7 | 1 | |
| Sim | 84,4 | 0,751 (0,266; 2,166) | | 54,6 | 2,591 (1,241; 5,143) | |
| <i>Internação Hospitalar (nº)</i> | | | 0,342 | | | <0,0001 |
| ≥ 3 | 84,7 | 1 | | 30,6 | 1 | |
| Até 2 | 81,7 | 0,806 (0,347; 1,871) | | 64,8 | 4,175 (2,135; 8,176) | |
| Nenhuma | 96,2 | 4,154 (0,562; 36,284) | | 69,2 | 5,101 (1,97; 13,230) | |
| <i>Atendimento Psicoterápico</i> | | | 0,712 | | | 0,4680 |
| Não | 85,5 | 1 | | 48,4 | 1 | |
| Sim | 86,2 | 0,803 (0,251; 2,576) | | 56,5 | 1,384 (0,574; 3,341) | |

Fonte: A autora

O modelo de regressão logística, apresentado na Tabela 2, indicou que mulheres que utilizaram o tamoxifeno como droga de escolha no tratamento, que tiveram um maior número de encontros com oncologista (≥ 14 consultas) e nenhuma hospitalização durante o tempo de observação, tiveram maiores chances de persistir no tratamento.

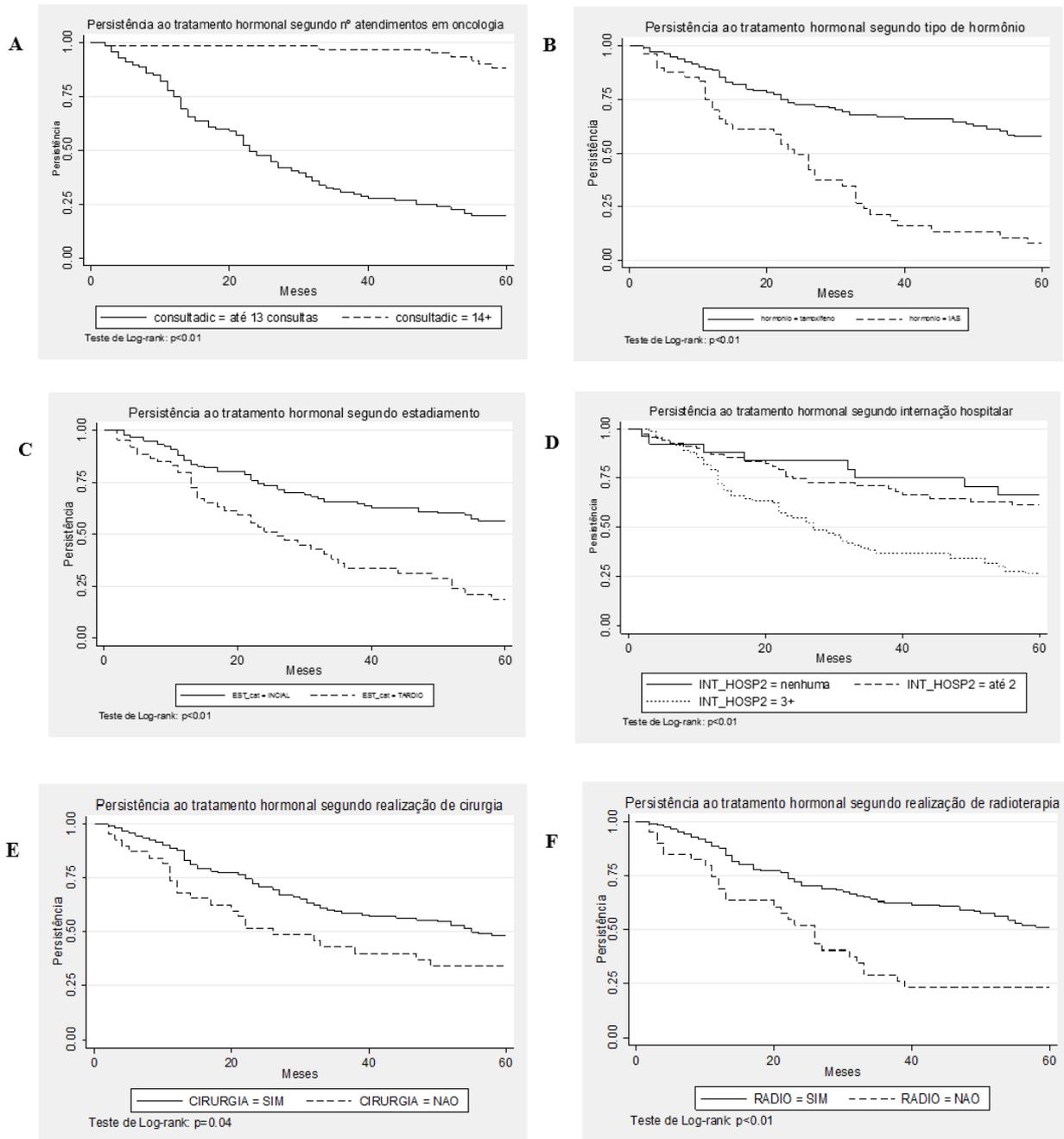
Tabela 2 – Modelo de regressão logística para análise da persistência ao tratamento do câncer de mama com hormonioterapia, Brasil, 2015.

| Variável | Coefficiente (ExpB) | Intervalo de Confiança (95%) | <i>p</i> ($\leq 0,05$) |
|---|----------------------------|-------------------------------------|--|
| Estadiamento (Inicial) | 0,800 | 0,329 – 1,947 | 0,6230 |
| Hormonioterapia (TMX) | 0,346 | 0,123 – 0,975 | 0,0450 |
| Oncologia Clínica (≤ 13 atendimentos) | 15,088 | 5,892 – 38,637 | $\leq 0,0001$ |
| Radioterapia (Sim) | 0,680 | 0,224 – 2,066 | 0,4960 |
| Internação Hospitalar (n°) | | | |
| Até 2 | 0,141 | 0,039 – 0,512 | 0,0030 |
| Nenhuma | 0,291 | 0,122 – 0,691 | 0,0050 |

Fonte: A autora

APÊNDICE B – Curvas de Persistência à hormonioterapia de pacientes tratadas com câncer de mama segundo variáveis selecionadas

Figura 4 – Curvas de Kaplan Meier para persistência na hormonioterapia, segundo características, de uma coorte de mulheres com câncer de mama, Brasil, 2015



Fonte: A autora

Legenda: (A) Persistência segundo o número de consultas com oncologista; (B) Persistência segundo tipo de hormonioterapia; (C) Persistência segundo estadiamento da doença; (D) Persistência segundo número de internações hospitalares; (E) Persistência segundo realização de cirurgia; (F) Persistência segundo realização de radioterapia.

ANEXOS

ANEXO A – Checklist – Recomendações para estudos retrospectivos de adesão e persistência (PETERSON et al., 2007, p. 10-12)

- The abstract accurately reflects the contents of the study and there are no discrepancies.

Introduction

- The author(s) clearly reviewed fundamental literature related to topic being addressed.
 - Appropriate clinical literature;
 - Appropriate compliance and persistence literature;
 - Appropriate health economic literature;
 - Other _____ (specify).
- Objective of study clearly stated.

Objectives and Definitions

- The objective(s) of the study has been clearly stated and can be readily identified as one of the following:
 - Exploratory;
 - Descriptive;
 - Analytical.
- There is an explicit definition of the compliance and persistence variable and the definition used is based on a published, accepted definition.
- Compliance or persistence is the primary “outcome” of interest or
- Compliance or persistence is being used as an explanatory or control variable to explain variance in another outcome.

Design and Methods

Design

- The design is clearly stated.
- The design matches the objectives.

Data Sources

- All of the data sources have been described adequately.
- The time frame for data has been clearly stated.
- The methods for sampling the population are well described.
- The data have been appropriately “cleaned” (i.e., erroneous data were fixed or removed).
- There is evidence for the reliability/accuracy of the data.

Inclusion/Exclusion Criteria

- The inclusion and exclusion criteria for the study are clearly stated.
- The rationale for these criteria is described.
- The method by which the researchers verified subjects meeting the inclusion/exclusion criteria is stated and appropriate.

Appendix—Checklist for Assessing/Evaluating Medication Compliance and Persistence Studies Using Retrospective Databases

Title/Abstract

- The title is descriptive and reflective of the purpose of the study.
- The abstract is a short, concise description, commensurate with the journal’s standards.
- Abstract follows a structured format (as appropriate to the journal) and includes at least the following:
 - Objectives;
 - Methods;
 - Results;
 - Conclusions.

- Continuous eligibility for drug benefit during the study period was verified.
- Patients had sufficient data to make a valid estimate of compliance.
- For studies of patients who are newly initiated on a drug regimen, there was an examination of data from a sufficient pre-enrollment period to ensure that the subject was truly naive to the drug.
- The duration of the study period is appropriate to the objectives of the study.
- There is evidence for protecting the confidentiality of subjects.
- The matching process, if appropriate to the study design, is well described.
 - Matching strategy minimizes the potential for bias;
 - Propensity scores used to control for selection bias.

Measurement of Compliance

- The methods for calculating the compliance or persistence variable are clearly described.
- The measurement matches the operational definition provided earlier.
 - Do the objectives indicate that the study is to measure compliance but persistence is actually calculated?
- Standard methods are used for calculating compliance.
 - Continuous measure of medication availability/medication possession ratio (MPR).
 - The researchers explained how they handled values greater than 1.
 - Were the values retained or converted to 1?
 - Gaps methods (continuous measure of medication gaps).
 - The researchers explained how they handled negative gap values.
 - Were the values retained or converted to 0 (no gap)?
 - Proportion of days covered.

Standard Methods for Calculating Persistence

- If an atypical method is used for calculating compliance, the rationale/formula for the new method is provided.
- The researchers provided an appropriate explanation for how patients who switched drugs within, or between, therapeutic classes were handled.
- If multiple medications were included within a single compliance or persistence estimate, the researchers provided a rationale and/or a formula for this variable.
 - The average of the MPR/gap across the different medications was used.

- The analysis controlled for the influence of how many medications were combined into a single variable.
 - Was another variable created to indicate whether the patient was on one drug for diabetes versus multiple drugs for diabetes?
 - Is there a logical argument for combining the MPRs? It may be more appropriate to combine the MPRs for drugs that treat the same condition (e.g., combining the MPR for two drugs for diabetes) as opposed to combining the MPRs for drugs used for different conditions.

Statistical Analyses

In general, the use of continuous data to measure compliance and persistence are encouraged.

- If continuous data are converted to categorical data, the rationale for the selection of cut-points should be provided and consistent with existing evidence for compliance in the selected population (e.g., cut-point of 95% may be most appropriate for antiretrovirals, but 80% may be appropriate for hypertension).
- The tests are appropriate given the objectives, design, and the nature of the data.
- Appropriate adjustments for multiple comparisons were conducted.
- Appropriate adjustments were made to the analyses if the data were not normally distributed.
- Power and/or sample size calculations are presented and appropriate.
- There was an attempt to control for selection bias (e.g., propensity scoring).
- If the researcher is evaluating an association between compliance or persistence and another variable, the researcher attempted to control for other variables that may confound the association being studied.

Presentation and Discussion of Findings

Results

- The distribution of the compliance or persistence variable is presented.
- Test statistics and confidence intervals are appropriately presented in addition to *P*-values.
- The number of subjects is clearly identified in tables and graphs.
- Graphs were constructed with an appropriate scale.

Discussion/Conclusion

- The limitations are appropriately noted and the implications of the limitations are discussed.
 - The influence of the decision to retain values or cap values is discussed.

- Power and sample size limitations are addressed.
 - The findings of this study are placed in the context of our existing knowledge of the subject.
 - Appropriate comparison of the current findings to that of similar studies is made.
 - The findings and conclusions are related to the objectives of the study.
- Disclosure of potential conflicts of interest
- Potential conflicts of interest are disclosed.

ANEXO B – Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – UFJF



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA/MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Hormonioterapia no Câncer de Mama: fatores associados à adesão e persistência ao tratamento

Pesquisador: JULIANA BARROSO RODRIGUES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 36896314.7.0000.5147

Instituição Proponente: NATES - NÚCLEO DE ACESSORIA, TREINAMENTO E ESTUDOS EM SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 844.852

Data da Relatoria: 20/10/2014

Apresentação do Projeto:

Apresentação do projeto esta clara e detalhada de forma objetiva. Descreve as bases científicas que justificam o estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Apresenta clareza e compatibilidade com a proposta de estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco que o projeto apresenta é caracterizado como risco mínimo, considerando que se trata de estudo do tipo observacional, transversal, com abordagem quantitativa, a partir de coleta de dados secundários. Os benefícios esperados estão adequadamente descritos.

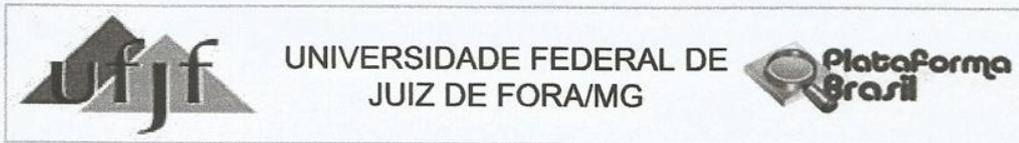
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto está em configuração adequada e há apresentação de declaração de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa, assinada pelo responsável da instituição onde será

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
Bairro: SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 **Fax:** (32)1102-3788 **E-mail:** cep.propesq@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 844.852

realizada a pesquisa. Apresentou de forma adequada a solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa.

Recomendações:

Encaminhar ao CEP o resumo do Relatório Final da Pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional N° 001/2013 CNS, segundo este relator, aguardando a análise do Colegiado. Data prevista para o término da pesquisa: 31/07/2015.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12 e com a Norma Operacional N°001/2013 CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa proposto. Vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

JUIZ DE FORA, 24 de Outubro de 2014

Assinado por:
Paulo Cortes Gago
 (Coordenador)

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
 Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)2102-3788 Fax: (32)1102-3788 E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br