

Preditores para a não adesão e não persistência à terapia hormonal adjuvante em mulheres sobreviventes do câncer de mama: uma Revisão Sistemática

Predictors for non-adherence and non-persistence to adjuvant hormone therapy in women breast cancer survivors: a systematic review

Predictores de la no adherencia y la no persistencia de la terapia hormonal adjuvante en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama: una revisión sistemática

Preditores de não adesão à terapia endócrina

Fernanda Venâncio Soares de Sousa, Farmacêutica, Residente do Programa de Residência em Área Profissional da Saúde (PRAPS) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) – Uberlândia, MG, Brasil. fvenancio2002@gmail.com – orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1934-1254>

Anna Paula de Sá Borges, Farmacêutica, Professora, Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) - Curso de Farmácia da Universidade Estadual de Goiás (UEG) – Itumbiara, GO, Brasil. anna.borges@ueg.br – orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0668-1957>

Maria Ângela Ribeiro, Farmacêutica, Doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica pelo Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais – Faculdade de Farmácia da UFMG; Unidade de Farmácia Clínica e Dispensação Farmacêutica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFCD HC-UFU/Ebserh) – maria.ribeiro.9@ebserh.gov.br – orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1522-4299>

Citação

SOUSA, F.V.; BORGES, A.P.S.; RIBEIRO, M.A.

Autor correspondente: Maria Ângela Ribeiro Endereço: Av. Floriano Peixoto nº. 5322 Bloco 12 Apto 03 Bairro Alto Umuarama; CEP: 38.405-373 Uberlândia – MG. Telefone: (34) 99137-6043. maria.ribeiro.9@ebserh.gov.br

RESUMO

Introdução: A terapia hormonal adjuvante reduz à recorrência da doença e a mortalidade de mulheres com câncer de mama receptor hormonal positivo. No entanto, muitos estudos sugerem que o tratamento para o câncer de mama com terapia endócrina é comprometido pela baixa adesão. **Objetivo:** O objetivo dessa revisão foi identificar os preditores de baixa adesão e/ou não persistência que prejudicam os bons resultados do tratamento com terapia endócrina com possibilidade de serem evitados ou amenizados. **Método:** Revisão Sistemática da Literatura realizada por meio do MEDLINE/PubMed, Embase e Scopus. Os estudos elegíveis para essa revisão foram selecionados por meio do aplicativo Rayyan QCRI, analisados e classificados segundo a hierarquia dos níveis de evidência *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) e a confiabilidade entre os examinadores (coeficiente Kappa). O trabalho foi protocolado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) e publicado sob n.º CRD42021212788. **Resultados:** Foram identificados preditores em 23 artigos, com metodologia quantitativa e qualitativa, respectivamente. Esses preditores foram agrupados em sete categorias extraídas de 23 artigos da seguinte forma: reações adversas (n=08), tipos de medicamentos (n=03), tempo de tratamento (n=03), fatores psicológicos (n=03), localização geográfica (n=03), polifarmácia/comorbidades (n=02), equipe multiprofissional (n=01) e pesquisa qualitativa (n=02) consideradas responsáveis por não adesão e/ou não persistência à terapia endócrina. Os preditores da metodologia qualitativa foram utilizados para complementar o sentido das categorias anteriores. **Conclusão:** Os preditores podem possibilitar o abandono do tratamento e, portanto, deverão ser alvos de intervenção.

Palavras-chave: neoplasia da mama, terapia endócrina, tamoxifeno, inibidores de aromatase, adesão.

ABSTRACT

Introduction: Adjuvant hormone therapy reduces disease recurrence and mortality in women with hormone receptor-positive breast cancer. However, many studies suggest that breast cancer treatment with endocrine therapy is compromised by poor adherence. **Objective:** The objective of this review was to identify the predictors of low adherence and/or non-persistence that impair the good results of treatment with endocrine therapy

with the possibility of being avoided or mitigated. **Method:** Systematic Literature Review performed using MEDLINE/PubMed, Embase and Scopus. Eligible studies for this review were selected using the Rayyan QCRI application, analyzed and classified according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations (GRADE) hierarchy of levels of evidence, and inter-rater reliability (Kappa coefficient) was calculated. A gray literature search was also performed. The work was filed in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) and published under number CRD42021212788. **Results:** Predictors were identified in 23 articles with quantitative and qualitative methodology, respectively. These predictors were grouped into seven categories extracted from 23 articles as follows: adverse reactions (n=08), types of medication (n=03), duration of treatment (n=03), psychological factors (n=03), location geographic (n=03), polypharmacy/comorbidities (n=02), multidisciplinary team (n=01) and qualitative research (n=02) considered responsible for non-adherence and/or non-persistence to endocrine therapy. The predictors of the qualitative methodology were used to complement the meaning of the previous categories. **Conclusion:** Predictors may allow treatment abandonment and, therefore, should be targets for intervention.

Keywords: breast cancer, endocrine therapy, tamoxifen, aromatase inhibitors, adherence.

RESUMEN

Introducción: La terapia hormonal adyuvante reduce la recurrencia de la enfermedad y la mortalidad en mujeres con cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Sin embargo, muchos estudios sugieren que el tratamiento del cáncer de mama con terapia endocrina se ve comprometido por la mala adherencia. **Objetivo:** El objetivo de esta revisión fue identificar los predictores de baja adherencia y/o no persistencia que perjudican los buenos resultados del tratamiento con endocrinoterapia con posibilidad de ser evitados o mitigados. **Método:** Revisión Sistemática de la Literatura realizada en MEDLINE/PubMed, Embase y Scopus. Los estudios elegibles para esta revisión se seleccionaron mediante la aplicación Rayyan QCRI, se analizaron y clasificaron de acuerdo con la jerarquía de niveles de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations (GRADE), y se calculó la confiabilidad entre evaluadores (coeficiente Kappa). También se realizó una búsqueda de literatura gris. La

obra fue archivada en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO) y publicada con el número CRD42021212788. **Resultados:** Se identificaron predictores en 23 artículos con metodología cuantitativa y cualitativa, respectivamente. Estos predictores se agruparon en siete categorías extraídas de 23 artículos de la siguiente manera: reacciones adversas (n=08), tipos de medicación (n=03), duración del tratamiento (n=03), factores psicológicos (n=03), ubicación geográfica (n=03), polifarmacia/comorbilidades (n=02), equipo multidisciplinario (n=01) e investigación cualitativa (n=02) considerados responsables de la no adherencia y/o no persistencia a la terapia endocrina. Los predictores de la metodología cualitativa se utilizaron para complementar el significado de las categorías anteriores. **Conclusión:** Los predictores pueden permitir el abandono del tratamiento y, por lo tanto, deben ser objetivos de intervención.

Palabras clave: cáncer de mama, terapia endocrina, tamoxifeno, inhibidores de la aromataasa, adherencia.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de neoplasia com maior incidência e mortalidade na população do sexo feminino no Brasil e no mundo^{1,2}. No Brasil, estima-se que no triênio 2023-2025, ocorra um aumento de até 74.000 casos novos de câncer de mama diagnosticados, com destaque para as regiões Sul e Sudeste, onde concentram cerca de 70% da incidência³. Cerca de três quartos dos cânceres de mama são positivos para receptores hormonais e são tratáveis com terapia endócrina⁴.

A terapia endócrina é um tratamento que suprime a produção hormonal ou que interfere na sinalização do receptor de hormônios, para prevenir o crescimento do tumor e é prescrito para sobreviventes do câncer de mama por até dez anos após o diagnóstico⁵. Existem duas das classes de fármacos que é comumente destinado às mulheres com receptores hormonais positivo, uma seria no inglês Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) representado pelo tamoxifeno tem ação de bloquear a sinalização através do receptor de estrogênio⁶. Outra classe que prescrita são os inibidores de aromatase tem como finalidade bloquear a síntese de estrogênio⁷, sendo os medicamentos de uso comum o anastrozol, exemestano e letrozol de terceira geração⁸.

De acordo com os estudos, esse fármaco foi responsável pelo aumento da sobrevida global e livre da doença⁷, além disso reduz o risco de recorrência do câncer de mama e mortalidade⁶. Porém, apesar de sua efetividade clínica a terapia hormonal endócrina adjuvante oral se tornou cômoda, mas levanta preocupação quanto adesão pois em algumas pesquisas tem revelado baixos índices de adesão⁹, que pode impactar no resultado da sua terapêutica. Portanto, o objetivo dessa revisão foi identificar os preditores evitáveis de não adesão e não persistência em pacientes sobreviventes do câncer de mama que estejam em uso de terapia endócrina.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi previamente protocolada no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) e publicada sob n.º CRD42021212788. Em seguida, conduzida de acordo com as Diretrizes do Relatório de Itens para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA)¹⁰. A pesquisa realizou-se, nas bases de dados MEDLINE/Pubmed, Embase e Scopus. A pergunta de pesquisa seguiu o acrônimo PICO: P (População): mulheres em uso de terapia hormonal para o câncer de mama. I (Intervenção): avaliação da adesão e da persistência durante a terapia endócrina. C (comparação): avaliação da adesão entre diferentes características clínicas e sociais destas pacientes. O (“Outcome” = resultado): identificação de preditores ou fatores de não adesão e não persistência. S (Study): estudos de ensaio clínico randomizado, ensaio clínico sem randomização, estudo de coorte, estudo coorte retrospectivo, estudo transversal, estudo de coorte prospectivo, estudo observacional, estudo de caso-controle e qualitativos.

Para a seleção dos artigos, que respondiam os objetivos **incluímos** artigos nos idiomas inglês e espanhol, estudos que realizaram com seres humanos, que tratavam sobre adesão na terapia endócrina, estudos quantitativos e qualitativos. Ocorreram a **exclusão** de artigos revisões (revisão sistemática, revisão narrativa, metanálises, etc), artigos que não tratava sobre o assunto, de anos inferiores a 2017 e artigos de prevenção do câncer de mama.

A busca ocorreu com a utilização dos parâmetros descritos nos critérios de elegibilidade, nas bases anteriormente citadas, variando descritores Mesh/DeCs e operadores booleanos com o auxílio de três estratégias de pesquisa conforme descritos a

seguir: **Pesquisa 1:** “breast neoplasms” AND “Medication Adherence” AND “Endocrine Therapy” OR tamoxifen. **Pesquisa 2:** “breast neoplasms” AND “Medication Adherence” AND “Endocrine Therapy” OR anastrozole. **Pesquisa 3:** “breast neoplasms” AND “Medication Adherence” AND “Endocrine Therapy” AND “medication therapy management” OR “Comprehensive Medication Management” OR tamoxifen OR anastrozole.

Todos os artigos encontrados na busca inicial foram analisados, por três investigadores, de forma independente, por meio do aplicativo Rayyan (Qatar Computing Research Institute (QCRI)¹¹ disponível no site <http://rayyan.qcri.org>, entre 04/08/2022 a 03/09/2022, de forma a otimizar a triagem do título e resumo.

A coleta de dados foi realizada em formulário eletrônico elaborado para esse fim, contendo as seguintes variáveis: autores, ano de publicação, país de origem, desenho do estudo, amostra e qualidade da evidência. Os estudos foram analisados e classificados, segundo a hierarquia dos níveis de evidência Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations (GRADE)¹². A confiabilidade entre os examinadores foi mensurada com a função kappa¹³. Os cálculos resultaram em um valor de Kappa de 0,8 cujo resultado é considerado excelente.

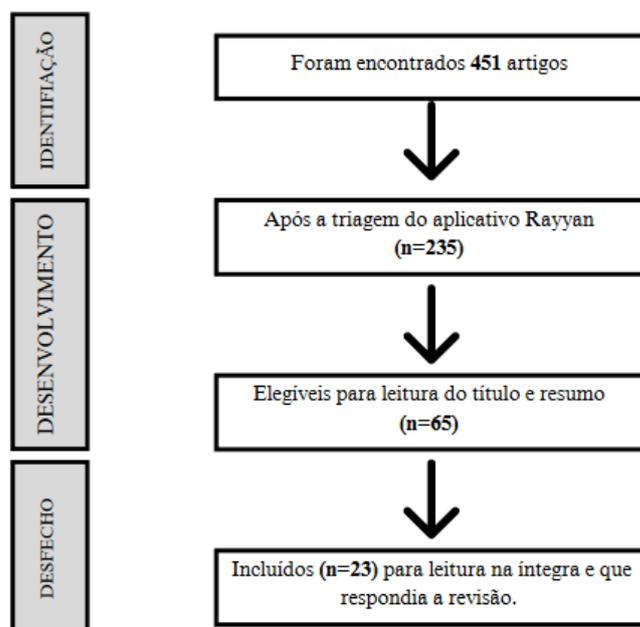


FIGURA 1: Fluxograma com base em estratégia de base de estudos, para a seleção dos artigos, de acordo com o modelo PRISMA 2020.

Em 2020 e 2019 ocorreram o maior número de publicações referentes a essa temática (n=12), seguido de 2018 (n=05), 2017 (n=04), 2021 e 2022 (n=04). No Quadro 1 estão dispostos os artigos selecionados, enfatizando o autor e o ano da publicação, o método utilizado, a amostra, o país de origem e o nível de evidência científica.

Quadro 1: Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor/Ano	Desenho	N	País	Qualidade da Evidência
Conejo et al (2018) ¹⁴	Ensaio Clínico Randomizado	40	Espanha	Alta
Berkowitz et al (2021) ¹⁵	Estudo de Coorte	2.353	EUA	Moderada
Sheppard et al (2021) ¹⁶	Estudo Prospectivo	570	EUA	Moderada
Helland et al (2019) ¹⁷	Estudo Prospectivo	220	Noruega	Moderada
Hagen et al (2019) ¹⁸	Estudo Prospectivo	138	Noruega	Moderada
Bhave et al (2018) ¹⁹	Ensaio Clínico	49	EUA	Alta
Smith et al (2022) ²⁰	Estudo de Coorte Prospectivo	321	EUA	Moderada
Wagner et al (2018) ²¹	Ensaio Clínico Randomizado	686	EUA	Alta
Hwang et al (2020) ²²	Estudo Retrospectivo	338	EUA	Baixa
Cavazza et al (2020) ²³	Estudo Retrospectivo	40.455	Itália	Baixa
Xu et al (2020) ²⁴	Estudo Transversal	760	China	Baixa
Haskins et al (2018) ²⁵	Estudo de Coorte	21.894	EUA	Moderada
Salgado et al (2017) ²⁶	Estudo Transversal	279	EUA	Baixa
Sutton et al (2020) ²⁷	Estudo de Coorte	592	EUA	Moderada
Lee et al (2020) ²⁸	Estudo de Coorte Retrospectivo	3.580	EUA	Baixa
Ternoven et al (2019) ²⁹	Estudo de Coorte Retrospectivo	2.656	Austrália	Baixa
Heiney et al (2020) ³⁰	Estudo de Coorte Retrospectivo	1.532	EUA	Baixa
Farias et al (2018) ³¹	Estudo de Coorte Retrospectivo	1.240	EUA	Baixa
Camacho et al (2017) ³²	Estudo Observacional	18.054	EUA	Baixa
Calip et al (2017) ³³	Estudo de Coorte Retrospectivo	40.009	EUA	Baixa

Lopes et al (2017) ³⁴	Estudo de Caso-Controle	1.531	Austrália	Moderada
Karlsson et al (2019) ³⁵	Grupo Focal	25	Suécia	Baixa
Pieters et al (2019) ³⁶	Teoria Fundamentada dos Dados	54	EUA	Baixa

RESULTADOS

Relação das categorias equivalentes a um ou mais preditores de não adesão e não persistência à terapia endócrina extraídas dos estudos quantitativos

Quadro 2: Características dos estudos, quanto ao método que utilizou para realizar a pesquisa e preditores de não adesão e não persistência

Autor/Ano	Métodos de avaliação	Comparação entre variáveis	Preditores de não adesão e não persistência
Conejo et al (2018) ¹⁴	Questionários autorrelatados sobre o estado mental e seu perfil de estado de humor (POMS), avaliação de fadiga (Quickpiper) e qualidade de vida (EORTC QLQ-C30).	o ensaio clínico reflete sobre Tapping Neuromuscular (fita cinesiológica) como manejo para melhora das dores ocasionados pelos inibidores de aromatase, uma vez que em seu estudo explana que 31,3% abandonam o tratamento e a to. Identificou que dos 40 pacientes sofriam de toxicidade musculoesqueléticas pode ser um alvo para não adesão e não persistência que seria dor em níveis ocasionados pela cervical (82,5%), ombro (85%), lombar (75%) e mãos/punho (62,5%) e distúrbios vasculares (57,5%).	Reação adversa: artralgia, mialgias, dores articulares na cervical; ombro, lombar e nas mãos e punho.
Berkowitz et al (2021) ¹⁵	A ferramenta Survey Monkey foi configurada para ser anônima e impedir a	Sessenta e três (19,6%) participantes interromperam a terapia endócrina devido a efeitos	Reação Adversa: Cardiovascular, cognitivo/humor,

	<p>repetição de pesquisas completas do mesmo endereço de protocolo de internet. Foram 33 perguntas e exigiam uma resposta e 13 perguntas com comentário em aberto.</p>	<p>colaterais/intolerância. o agravamento de múltiplos sintomas (sintomas endócrinos, fadiga, distúrbios do sono e interferência da dor) mais o recebimento de IA foram associados à descontinuação da terapia endócrina, os principais sintomas foram sintomas endócrinos emergentes do tratamento (HR ajustado 1,13, IC 95% 1,02 – 1,25, p = 0,02) e distúrbios do sono (HR ajustado 1,14, IC 95% 1,01–1,29, p = 0,03) permaneceram significativamente associados com descontinuação da terapia endócrina.</p>	<p>olhos, mudanças físicas gerais, gastrointestinal, geniturinário, musculoesquelético e sexual.</p>
<p>Sheppard et al (2021)¹⁶</p>	<p>Avaliação Funcional dos Sintomas Endócrinos da Terapia do Câncer, Questionários de Crenças sobre Medicina (BMQ) e Escala de Religiosidade de Lukwago.</p>	<p>O autor estratifica os pacientes autodeclarados como mulheres brancas e negras. Pacientes que foram consideradas não aderentes era de 22,2%, as participantes que relataram comportamento de não adesão: 11,2% tinham dois comportamentos não aderentes e 1,6% relataram três comportamentos não aderentes, cujo justificativa poderia ser o esquecimento (17,3%). Outras justificativas de não adesão seria os eventos adversos que seria os no público de mulheres negras relacionado a mulheres brancas: mulheres autodeclaradas negras versus autodeclaradas brancas os preditores não adesão foram os sintomas gerais (média= 20,5 vs. 17,2, p=0,0023), vasomotores (média = 4,9 vs. 3,8, p=0,0018), neuropsicológicos (média= 3,8 vs.</p>	<p>Reação Adversa: Sintomas gerais, vasomotores, neuropsicológicos e sintomas gastrointestinais.</p>

		2,8, p=0,0017), e sintomas gastrointestinais (média= 4,5 vs. 3,3, p=0,0015).	
Helland et al (2019) ¹⁷	Amostra de soro longitudinais, questionários mapeando vários efeitos colaterais, avaliação funcional da Terapia do Câncer- Sintomas Endócrinos (FACT-ES).	O pesquisador realizou o doseamento e identificou que os escores médio de toxicidade relacionado ao tamoxifeno, por meio da escala funcional e concluiu que 77% dos pacientes relataram algum tipo de efeito colateral no primeiro ano após a cirurgia. Sendos esses eventos adversos: ondas de calor (87%), secreta vaginal (18,5%), diminuição da libido (26,1%) e dor nas articulações (30,2%).	Reação Adversa: ondas de calor, secreta vaginal, diminuição da libido e dor nas articulações.
Hagen et al (2019) ¹⁸	Escala Morisky de Adesão à Medicação (MMAS-8), Inventário Subjetivo de Reclamações de Saúde (SHC) e Questionário de Qualidade de Informação do Paciente (QPI)	Conforme o pesquisador realizou o estudo, observou que 31 dos pacientes mudaram a dieta num período de dois anos após o diagnóstico de câncer de mama e seis descontinuaram com a terapia endócrina adjuvante. Os que permaneceram no tratamento que totalizaram em 25 tiveram um IMC médio de 27,5 (DP 3,6) kg/m ² e os que interromperam apresentaram um IMC em 28,3 (DP 6,6)kg/m ² . Para examinar a influência do IMC na descontinuação da terapia endócrina e notou que em 60 meses a descontinuação era (HR 1,1, IC 95% 1,02e1,18), indicando um aumento de 10% em risco para terapia endócrina adjuvante descontinuado para cada unidade de aumento no IMC. Foram explorados os diferentes IMC avaliando a adesão e observou que	Reação Adversa: Sobrepeso e obesidade.

		em grupos; < 25 kg/m ² , 25 e 30 kg/m ² e > 30 kg/m ² houve uma descontinuação estimada em 28%, 45% e 48% (log rank, p 1/4 0,025), num período de 60 meses.	
Bhave et al (2018) ¹⁹	A medida realizada pela actigrafia (exame, não invasivo, usado para aferir os parâmetros do sono), foi observado que a fadiga era uma predisposição para o quadro de alteração do sono e consequente perturbação das atividades diurna.	No estudo, 49 participantes completaram as avaliações iniciais e 23(47%) em três meses e 18 tiveram informações incompletas nesse mesmo período, devido a descontinuação da terapia com inibidores de aromates (n=5). No questionário aplicado de PROMIS que avalia a função físico observou que está intimamente ligada a fadiga e que isso causava mudanças na função diurna e consequentemente comprometia a qualidade do sono, com isso notou que em 03 meses a fadiga aumentou (p = 0,49, p = 0,017).	Reação Adversa: Distúrbios do sono
Smith et al (2022) ²⁰	Utilizaram medição de Resultado Relatado pelo Paciente (PROMIS) Versão 1.0, interferência dador, fadiga, depressão, ansiedade, função física e formas curtas de distúrbios do sono; a Subescala Endócrina da Avaliação Funcional da Terapia do Câncer - medida de Sintoma Endócrino (FACT-ES); e a escala Medical Outcomes Study Sexual Problems (MOS-SP).	A maioria (65,0%) das mulheres não relatou comportamento não aderente. Para as mulheres restantes, 22,2% relataram um comportamento não aderente, 11,2% relataram dois comportamentos não aderentes e 1,6% relataram três comportamentos não aderentes. O comportamento não aderente mais comum foi por esquecimento de tomar os medicamentos (26,4%) seguido por falta de medicamentos por outros motivos que não o esquecimento (17, 3%). Era incomum que as mulheres citassem a não adesão devido a se sentirem pior depois de tomar sua medicação	Reação Adversa: Distúrbios do sono, sintomas endócrinos, problemas sexuais e fadiga.

		(5,4%). Os efeitos colaterais disposto no estudo foram: distúrbios do sono (54%), sintomas endócrinos (53%), problemas sexuais (48%) e fadiga (46%).	
Wagner et al (2018) ²¹	O questionário de Avaliação Funcional da Terapia do Câncer–Sintomas Endócrinos (FACT-ES), Sintomas relacionados ao tratamento – TRS, HRQL— HRQL foi medida usando o FACT Trial Outcome Index (TOI), uma pontuação agregada de itens de subescala de bem-estar físico e funcional FACT e itens de subescala FACT-B, Sintomas emergentes do tratamento.	Dos 686 pacientes, 248 (Grupo A=129, Braço E=119) descontinuaram o tratamento antes de completar a terapia que pode ser de no mínimo 5 anos ou antes do término do estudo MA.27; aproximadamente 57% (141/248) descontinuaram o tratamento dentro de 24 meses após a entrada no estudo MA.27 (Grupo A = 68/129, Grupo E = 73/119). A duração mediana do tratamento foi de 21,7 meses (95% CI: 16,7, 29,5) para os 129 pacientes no braço A (faixa de 0 a 57,5 meses) e 18,1 meses (95% CI: 12,2, 23,2) para os 119 pacientes no Braço E (intervalo, 0,56 a 57,6 meses). Em ambos os braços de tratamento, o principal motivo para a interrupção precoce do tratamento foram os eventos adversos, incluindo efeitos colaterais e complicações (Braço A = 68/129, Braço E = 64/119). Preditores de não adesão e não persistência: 3 meses foi maior para dor nas articulações (36,1%, 32,5%), ondas de calor (29,9%, 29,1%), diminuição da libido (23,7%, 24,0%), fadiga (15,2% , 24,0%) e suores noturnos (17,7%, 17,2%), para os Braços A e E.	Reação Adversa: Dor nas articulações, ondas de calor, diminuição da libido, fadiga e suores noturnos.
Hwang et al (2020) ²²	A adesão foi medida usando a proporção de suprimento	De acordo com o estudo realizado identificou diversas variáveis que	Tipo de medicamento:

	<p>diário (PDC) em seis meses, o cálculo é realizado de acordo com o número total de dias de prescrição cobertos por um período de 6 meses, para categorizar como aderente deveriam ter recebido pelo menos 80% do suprimento diário.</p>	<p>poderia impactar na adesão, desde tipo de medicamento (P ¼ .03) e tempo de terapia (P ¼ .01) tipo de terapia (P ¼ .03) e tempo de terapia (P ¼ .01). Pacientes que foram prescritos terapia endócrina oral por menos de 2 anos apresentaram 93% de adesão em comparação com 80% em pacientes com terapia prescrita por 3 a 5 anos e 71% em pacientes com terapia prescrita por mais de 5 anos. Pacientes inibidores de aromatase prescritos eram mais propensos a aderir a terapia endócrina oral em comparação com pacientes prescritos com tamoxifeno (odds ratio [OR], 2.06; Intervalo de confiança de 95% [IC], 1,02-4,14; P ¼ 0,04). Pacientes inibidores de aromatase prescritos eram mais propensos a aderir OET em comparação com pacientes prescritos com tamoxifeno (odds ratio [OR], 2.06; Intervalo de confiança de 95% [IC], 1,02-4,14; P ¼ 0,04).</p>	<p>Pacientes em uso de inibidores de aromatase eram mais propensos a ser mais aderentes do que pacientes em uso de tamoxifeno.</p>
<p>Cavazza et al (2020)²³</p>	<p>A adesão foi usando a proporção de dias cobertos (PCD). Especificamente, os pacientes foram considerados aderentes quando $\geq 292/365$ dias foram cobertos pelo tratamento (80% limite), medido por prescrições preenchidas por paciente.</p>	<p>Autor realizou um estudo onde compara o tempo de uso e o tipo de medicamento que contrariam a não adesão e persistência, no qual aponta que em um estudo com 40.455 pacientes com câncer de mama do sexo feminino tratadas com terapia endócrina, com o tamoxifeno a adesão diminui de 17% no segundo ano para quase 50% no quinto e os pertencentes da classe de inibidores de aromatase há uma diminuição da adesão de 21</p>	<p>Tipo de medicamento: o estudo aponta que paciente se tratando com tamoxifeno a adesão é menor nesse público. Tempo de tratamento: observou a descontinuação do fármaco no período de 5 anos.</p>

		<p>a 50% ao longo do ano. A variável do tipo de medicamento: exclusivamente tamoxifeno (em comparação com aqueles que mudaram de terapia em algum momento) tiveram 31% menos chances de aderir em 5 anos.</p>	<p>Polifarmácia/ Comorbidades: identifica em seu estudo que os pacientes em uso de hipolipemiantes e anti-hipertensivos foram considerados mais aderentes dos que os pacientes que utilizavam antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e analgésicos contendo opioides.</p>
<p>Xu et al (2020)²⁴</p>	<p>Escala de Morisky de Adesão à Medicação (MMAS); além disso para avaliar o status de persistência foram adicionadas nove perguntas, que eram “Você ainda está tomando medicamentos para terapia endócrina? Quando você começou a terapia endócrina? Qual é o nome da sua medicação endócrina? se mudou o medicamento? Você já deixou de tomar algum medicamento? Se sim, por que e quando? Quantos dias (ou vezes) você deixa de tomar remédios por mês? (nenhuma dose perdida, 1-5 doses perdidas e mais de 6 doses perdidas) Você sente</p>	<p>O pesquisador incluiu 888 participantes e 119 (13,4%) foram consideradas como não persistência, essa logística foi atribuída ao tipo de medicamento e tempo de tratamento. Notou que no primeiro ao quinto ano a taxa de não permanência foi de 5,9%, 9,1%, 15,5%, 16,9% e 22,6%. E os pacientes em uso de tamoxifeno por 2 a 3 anos mostraram não persistência, quando comparado os participantes que utilizam inibidores aromatase que aumentou no período de um a dois anos.</p>	<p>Tipo de medicamento/Tempo de tratamento: O autor considera que paciente em uso de tamoxifeno pode descontinuar sendo perceptível no segundo ano de tratamento.</p>

	<p>algum desconforto com este medicamento? Você conhece os efeitos colaterais da medicina endócrina? Você precisa dos cuidados dos outros?”</p>		
Haskins et al (2018) ²⁵	<p>Medimos a comorbidade geral nos 36 meses antes do diagnóstico usando um índice de comorbidade NCI ajustado. Para calcular adesão utilizaram “Proporção de dias cobertos” (PDC = dias cobertos por prescrições e terapia endócrina/dias de acompanhamento)</p>	<p>Participaram 21.894 pacientes, o qual identificou que 24,9% delas apresentam alguma doença mental, antes de serem diagnosticadas com câncer de mama. Os pesquisadores perceberam que esses diagnósticos eram diversos, tais como: depressão unipolar (11%), ansiedade (9,5%), demência (4,6%), transtornos psicóticos não esquizofrênicos (1,2%), esquizofrenia (0,8%), transtorno de adaptação (0,4%), uso de álcool (0,3%) e transtorno de personalidade (0,3%). A partir desse estudo descobriram que 80% não iniciaram com terapia endócrina e 25% descontinuavam. A descontinuação foi mais comum em pacientes com “qualquer doença mental” (HR 1,19, IC 95% 1,11–1,27), ansiedade (HR 1,24, IC 95% 1,13–1,37), psicótico não esquizofrênico (HR 1,20, IC 95% 1,04–1,37), uso de drogas ilícitas (HR 1,40, 95% CI 1,22–1,59) e transtornos por uso de álcool (HR 1,71, 95% CI 1,11–2,63)</p>	<p>Fatores psicológicos: o autor destaca que pacientes em tratamento com terapia endócrina adjuvante que apresentavam alguma depressão ou transtornos mentais pré-existentes da neoplasia era mais propensos a descontinuar.</p>
Salgado et al (2017) ²⁶	<p>As crenças sobre medicamentos foram avaliadas usando o subescala do questionário de crenças sobre medicamentos (BMQ), as crenças sobre a doença</p>	<p>As pontuações médias (DP) do BMQ para o as subescalas de necessidade e preocupação foram 14,7 (4,2) e 11,0 (4,2), respectivamente, indicando maior necessidade do que preocupação</p>	<p>Fatores Psicológicos: a crença de preocupação foi altamente significativa para a</p>

foram avaliadas usando a Avaliação de Escala de Preocupações do Sobrevivente (ASC) e por fim, a Escala de depressão do questionário (PHQ-8).

crenças em relação aos inibidores de aromatase. A pontuação ASC média (DP) para câncer e preocupação com a saúde foi de 7,7 (2,6) em 12 e 4,5 (1,9) em de 8, respectivamente. Como um terço dos pacientes inscritos tinha mais de 70, diferenças nas crenças com a idade como uma variável dicotômica (>70 e <70) foram examinados. Diferenças significantes em crenças de doença foram encontradas, com mulheres de 70 anos ou mais exibindo menos medo de recorrência do câncer (6,7 (2,5) vs. 8,1 (2,6), $p < 0,001$) e menos preocupação com a saúde (4,0 (1,5) vs. 4,8 (2,0), $p = 0,001$) em relação aos menores de 70 anos. Da mesma forma, houve uma tendência de menor necessidade (14,0 (4,5) vs. 15,0 (4,0), $p = 0,077$) e menor crença de preocupação (10,2 (3,9) vs. 11,3 (4,2), $p = 0,062$) entre idosos comparado a mulheres mais jovens. Crenças de preocupação significativamente mais altas foram encontradas entre mulheres com depressão “leve” e “moderada a grave” em comparação com 'sem depressão' (média (DP) 12,4 (4,4) e 15,7 (3,9) vs. 10,1 (3,8), $p = 0,011$ e $p = 0,005$, respectivamente). Da mesma forma, as mulheres que experimentaram efeitos de inibidores de aromatase mostraram uma preocupação significativamente maiores crenças em comparação com aqueles que não experimentaram efeitos

pesquisa que detecta esse tipo de condição em mulheres com depressão leve, moderada ou grave, no qual identificaram uma descontinuidade nesses participantes.

		colaterais efeitos (média (DP) 11,3 (4,3) vs. 10,0 (3,7), $p = 0,023$). Foi detectado que a crença de preocupação estava relacionada com a condição da doença (coeficiente de correlação de Pearson = 0,31, $p < 0,001$) e preocupação com a saúde ($r = 0,32$, $p < 0,001$)	
Sutton et al (2020) ²⁷	Para aferir adesão utilizaram diversos questionário, como: crença sobre medicamentos (BMQ), Avaliação Funcional do Câncer Subescala de Terapia Endócrina (FACT-ES), escala de autoeficácia de comunicação e atitude para câncer (CASE-câncer) e questionário de satisfação do paciente.	Crenças de maior preocupação foram associadas com maior renda familiar de US\$ 100.000 ($B = 0,75$; 95% CI: 0,27 a 1,23; $p = 0,002$), mais sintomas relacionados à terapia endócrina adjuvante ($B = 0,08$; IC 95%: 0,06 a 0,10; $p < 0,001$), pior comunicação do provedor ($B = -0,10$; IC 95%: -0,15 a -0,14; $p = 0,001$), menor satisfação do paciente ($B = -0,07$; IC 95%: -0,09 a -0,04; $p < 0,001$) e maiores escores de religiosidade ($B = 0,05$; IC 95%: 0,01 a 0,08; $p = 0,007$).	Fatores Psicológicos: A crença de preocupação relacionada a renda familiar foi bem característica da amostra de pacientes que descontinuaram.
Lee et al (2020) ²⁸	No estudo realizado utilizou o cálculo de taxa de posse consideramos um paciente como aderente ao AET se sua taxa de posse de medicamento (MPR).	A pesquisa avaliou a adesão no período de um programa de pré extensão e pós extensão e concluiu que a proporção combinada estimada de pacientes que aderiram um a três anos após o início do tratamento para os dois períodos em todos os locais foi de 78,2%, 72,4% e 68,5% para o período anterior em comparação com 76,4%, 71,0% e 68,7% para o período posterior. Para a descontinuação, as proporções comparáveis foram	Tempo de Tratamento: identifica em descontinuação em um período de um ano, depois dois anos e por fim em três anos e detecta o período de descontinuidade nesse período.

		10,4%, 6,7% e 4,1% e 14,1%, 6,7% e 5,9%.	
Ternoven et al (2019) ²⁹	A medida da adesão foi extraída de acordo com o período da dispensação, eram considerados não aderentes quando havia uma ausência de dispensação superior a 180 dias.	A variável que identificou em seus estudos foram idade, o tipo de medicamento e o tempo de tratamento. Os perfis de paciente que poderiam iniciar possuíam mais idade e iniciava com o anastrozol (44,5% vs 26,6%-34,8%), porém os pacientes em uso de tamoxifeno eram menos prováveis a adesão (35,3% vs 44,6%-55,3%). Quanto ao tempo identificou que dentre 1.216 (45,8%) das mulheres descontinuava com seu medicamento em 5 anos e o tempo estimado para essa interrupção foi de 2,6 ano ((IQR 1.0-4.4), o autor nota que há esse comportamento em um ano onde estima que 11,3 % e depois no segundo 19,2% e consequentemente esse percentual aumenta no decorrer do tempo.	Tipo de medicamento/ Tempo de tratamento: o autor destaca que paciente em uso de tamoxifeno eram menos aderentes e o tempo de tratamento com fármaco é um fator que pode acarretar a interrupção até mesmo o abandono do tratamento.
Heiney et al (2020) ³⁰	Para a pesquisa utilizou as medidas de raça e localização geográfica por meio do acesso a informação do paciente, onde o mesmo faz o auto relato da sua raça, a localização geográfica e para identificar zonas rurais e urbanas extraída desde do diagnósticos da doença e por fim adesão foi calculada utilizando a taxa de posse de medicamentos (MPR), com base no fornecimento total de dias no período de recarga da terapia endócrina	As variáveis foram o período do tratamento, idade e número de farmácias, residência e descobriu que as mulheres afro-americanas apresentavam um MPR médio significativamente menor em comparação com as mulheres que autodeclararam europeias americana e afro-americanas 91% vs 95%, p <0,01.	Localização Geográfica: estudo correlaciona a adesão com pacientes que residia em zonas rurais e urbanas, concluíram os pacientes rurais eram mais propensos a serem não aderentes.

	divido por número de dias entre as datas de serviço de recargas do medicamento.		
Farias et al (2018) ³¹	Adesão foi estratificada pela taxa de posse do medicamento (MPR).	O estudo realizado sobre a questão da região fronteiriças Texas e México, observou que o paciente que residia na região fronteiriça do Texas-México teve chances 70% menores de descontinuar a terapia endócrina adjuvante, após preencher apenas 1 prescrição em comparação com pacientes que não viviam na região fronteiriça do Texas (OR 0,30, IC 95% 0,10-0,87).	Localização Geográfica: estudo relatando a adesão entre regiões fronteiriças entre Texas e México. O autor descobre que pacientes que tinham moradia sem ser regiões fronteiriças eram passíveis de serem aderentes.
Camacho et al (2017) ³²	A adesão foi avaliada pelo índice de posse de medicamentos (MPR).	A intenção do autor faz a pesquisa correlacionando a adesão nas regiões metropolitana do estado do país da América do Norte representado pelos Estados Unidos. No qual chegaram a esses resultados da adesão nessas regiões e notou que em Califórnia (75%), Connecticut (82%), Georgia (78%), Hawaii (74%), Iowa (79%), Kentucky (79%), Michigan (78%) e New Mexico (77%). E destaca que a taxa de adesão variou de 77% em New Jersey a 68% em Utah.	Localização Geográfica: o estudo buscou estudar adesão nas regiões metropolitanas nos Estados Unidos
Calip et al (2017) ³³	Os índices de posse de medicamentos (MPR) foram estimados para intervalos subsequentes de 12 meses.	A hipótese do investigador é que as associações entre polifarmácia e adesão na terapia endócrina adjuvante. Observou que os pacientes em uso de hipolipemiantes e anti-hipertensivos foram considerados mais aderentes e os que faziam o uso de	Polifarmácia/comorbidades: notou que em seu estudo os pacientes em uso de antidepressivo apresentava uma

		antidepressivos (OR, 0,85; IC 95%, 0,82 a 0,89), ansiolíticos e antipsicóticos (OR, 0,95; IC 95%, 0,91 a 0,99) e analgésicos contendo opiáceos (OR, 0,80; IC 95%, 0,77 a 0,83) como sendo os de baixa adesão.	queda das taxas de não adesão.
Lopes et al (2017) ³⁴	A medida da adesão foi extraída de acordo com o período da dispensação, eram considerados não aderentes quando havia uma ausência de dispensação superior a 180 dias.	Consultas e investigações clínicas específicas foram selecionadas após consulta clínica especializada para derivar os serviços mais apropriados para analisar para testar nossas relações hipotéticas. Os contatos clínicos de interesse incluíram consultas com clínicos gerais e consultas ambulatoriais com oncologistas, cirurgiões, reumatologistas ou ginecologistas durante os 30 dias anteriores à descontinuação da terapia endócrina, avaliaram a descontinuação da terapia endócrina dentro de 30 dias de consultas clínicas específicas e em seis meses. Notou a descontinuação em 30 dias em consultas com clínicos gerais (43,7% VS 44,8%, p=0,791), cirurgiões/ oncologistas (16,9% vs 14,2%, p=0,397) e reumatologistas/ginecologistas (3,1% vs <1,9%, p= 0,243), nos 30 dias anteriores a descontinuação. No período de seis meses foram clínicos gerais (79,3% vs 97,3%, p<0,001) e cirurgiões/oncologista (48,3% vs 78,9%, p, 0,001). Destaca que 79% das mulheres que descontinuaram com o medicamento seis meses antes não	Equipe Multiprofissional.

havia retornado na consulta com
algum um médico clínico.

Reações adversas

No estudo de Conejo e colegas (2018)¹⁴, ensaio clínico realizado com 40 pacientes, desses 77,5% em algum momento do tratamento fez uso de inibidor de aromatase (IA) que podem ser um dos seguintes fármacos: anastrozol, letrozol ou exemestano. Para realizar o estudo com Tapping Neuromuscular o autor incluiu pacientes que apresentam as reações adversas e maioria revelam dores articulares no grupo dos pacientes, além disso, identificou pacientes com dores na cervical (82,5%), ombro (85%), lombar (75%) e (62,5%) nas mãos e punhos, cujas reações eram factíveis de ocasionar a não adesão.

Na pesquisa de Berkowitz et al (2021)¹⁵, realizada em Los Angeles (EUA), um estudo de coorte que apresentava como objetivo descrever os efeitos colaterais relacionados a terapia endócrina e o gerenciamento desses efeitos. Participavam 2.994 pessoas na pesquisa. Entrevistaram 2.518 e 111 (4,4%) não iniciaram com o tratamento, com isso, incluíram somente 2.407 pacientes, onde 54 (2,2%) eram homens e 2.353 (97,8%) mulheres. Na pesquisa do autor descreveu que dos 111 participantes que não iniciaram com o medicamento, referiram a questões de preocupação com possíveis efeitos colaterais (92,8%, 103/111) e os demais revelavam sobre questões de impacto na saúde e outras condições (80,2% 103/111), benefícios percebidos que não superam os riscos percebidos (67,6%, 75/111), preocupação com câncer secundário (49,5%, 55/111), desejo de evitar tomar um medicamento prescrito (19,8%, 22/111) e custo (3,6%, 4/111) e por fim duas disseram não iniciar, porque esperavam engravidar. Das 2.407 participantes, 8,8% fizeram pausas e interromperam o tratamento (213/ 2.407) e 9 justificaram que pretendiam engravidar e por isso, a pausa. Os medicamentos mais prescritos foram os inibidores de aromatase, comparado ao tamoxifeno (26,6%; 640/2.407). O autor dispõem no quadro, as variáveis dos efeitos colaterais relatados e separam por mulheres e homens diagnosticado com câncer de mama em estágio inicial e metastáticas, se referindo as seguintes siglas (W-ES/ W-MET; M-ES/M-MET) onde o “W = women/ mulher” , ES= estágio inicial e “M= men/ homem” ,Met= metastáticas”. As reação adversas relatadas cardiovascular (W-ES: 13,1, 262/1995; W-Met: 11,5%; 41/358), cognitivo/humor (W-

ES: 64,3%, 1.282/1995; W-Met: 57,3%; 205/358), olhos (W-ES: 32,8% , 654/1995; W-Met: 36,9%; 132/358), mudanças físicas gerais (W-ES: 69,2%, 1.381/1995; W-Met: 69,3%; 248/358), gastrointestinal (W-ES: 25,8%, 514/1995; W-Met: 30,4%; 109/358), geniturinário (W-ES: 40,7%, 812/1995; W-Met: 35,8%; 128/358), musculoesquelético (W-ES: 74,6%, 1.488/1995; W-Met: 77,7%; 278/358), sexual (W-ES: 54,5%, 1.087/1995; W-Met: 55,6%; 199/358), vasomotor (W-ES: 61,7%, 1.231/1995; W-Met: 57,8%; 207/358), alto custo de medicamentos (W-ES: 4,8%, 95/1995; W-Met: 9,5%; 34/358) e outros (W-ES: 92%, 1835/1995; W-Met: 89,1%; 319/358) .

No estudo de Sheppard et al (2021)¹⁶, um estudo prospectivo realizado com 570 participantes, com o intuito de estudar a adesão levantando fatores ou melhor preditores que possam interferir e os sintomas ocasionado pelo fármaco, e por fim testar as diferenças na adesão por raça. Na sua amostra 58,7% trabalhavam, 66,6% apresentavam sobrepeso e 69,5% tinham como hábitos a prática de atividades físicas e 1/3 autodeclararam negros. As características que o autor identificou no seu estudo foi que as mulheres negras eram mais jovens (média= 57,4 vs. 59,4, $p=0,044$) e possui uma renda familiar mais baixa (67,5% vs. 43,0%, $p<0,0001$), comparado com as pacientes autodeclaradas brancas, quanto ao sintomas as mulheres negras relataram maiores sintomas gerais (média= 20,5 vs. 17,2, $p=0,0023$), vasomotores (média = 4,9 vs. 3,8, $p=0,0018$), neuropsicológicos (média= 3,8 vs. 2,8, $p=0,0017$), e sintomas gastrointestinais (média= 4,5 vs. 3,3, $p=0,0015$). O pesquisador categoriza e define esses sintomas gerais categorizando em cinco grupos, como: sintomas gastrointestinais (ganho ou perda de peso, vômito, diarreia, inchaço, aumento do apetite, colesterol alto), sintomas ginecológicos (corrimento vaginal, coceira/irritação vaginal, sangramento/manchas vaginais, secura vaginal, dor ou desconforto durante a relação sexual, perda de interesse em sexo, sensibilidade mamária), sintomas neuropsicológicos (tontura, dores de cabeça, alterações de humor, irritabilidade), sintomas vasomotores (ondas de calor, suores frios, suores noturnos) e sintomas ósseos (perda óssea, dor nas articulações ou rigidez). Observaram por meio de questionários validados que 22,2 % tinham um comportamento não aderente, 11,2% informaram 2 comportamentos não aderentes e 1,6% três comportamentos não aderente. Além das questões de reações adversas que acarretava a não adesão, os fatores psicossociais, como apoio tangível ($p=0,020$), crenças de necessidade de medicamentos ($p=0,027$), preocupações com medicamentos ($p=0,001$) e religiosidade ($p=0,018$) também impulsionavam esse comportamento e outra atitude que influenciava nessa

decisão era falta de comunicação com o provedor ($p=0,025$). Com base nisso, identificou essa análise multivariada, com a seguinte conclusão de que as mulheres menos propensas a relatar comportamentos aderentes foram pretas vs brancos (OR 0,43; IC 95%, 0,27-0,67; $p<0,001$) e com maior carga de sintomas (OR 0,98; IC 95%; 0,96-1,00; $p<0,05$). Os participantes mais propensos a serem aderentes estavam acima do peso vs. peso normal (OR 1,58; IC 95%; 1,04-2,43; $p<0,05$), sentado ≤ 6 horas por dia vs 6 horas (OR 1,83; IC 95%, 1,25-2,70; $p<0,01$) e tomavam inibidores de aromatase (vs. tamoxifeno; OR 1,91; IC 95%, 1,28-2,87; $p<0,01$).

Nos estudos de Helland et al (2019)¹⁷ que realizou uma pesquisa de estudo prospectivo, com 220 mulheres com a finalidade de elucidar possíveis associações entre efeitos colaterais e concentrações metabólicas do tamoxifeno e avaliar a questão da adesão. Notou que 44% das pacientes apresentavam com sobrepeso, com o IMC ≥ 25 e 86% estavam na pré menopausa, a média de idade era de 55 anos. O autor explica o mecanismo de ação, farmacocinética e a farmacodinâmica do tamoxifeno, estratifica as questões relacionadas as toxicidades em um período de 1,2 e 3 anos após a cirurgia, revela que 77% dos pacientes relataram ter experimentado algum tipo de efeito colateral, dentre elas com 87% ondas de calor no período de um ano e 40% que apresentaram essa reação relataram ondas de calor grave num período compreendido de 3 anos, além dessas reações, observaram secura vagina (18,5%), diminuição da libido (26,1%) e dor nas articulações (30,2%). Analisou que ser não aderente aumentou o risco de descontinuação (HR=5,68, IC 95=1,94-16,66), foram vistas outras variáveis também, como: não receber quimioterapia (HR=3,72, IC 95=1,56-8,91), secura vaginal grave no 1º ano de terapia (HR=3,72, IC 95=1,49-9,72) e relato de náusea no 1º ano após a cirurgia (HR=4,10, IC 95= 1,25-13,45) tudo isso contribuía para descontinuação do fármaco.

O Hagen e colaboradores (2019)¹⁸ avalia prospectivamente a adesão da terapia endócrina no período de 60 meses, em pacientes na pós menopausa com câncer de mama, além disso, queria explorar os dados clínicos, apoio social, queixas de saúde e se estavam empregados, tentando buscar se era possíveis preditores para a interrupção do tratamento. No entanto, realiza um estudo prospectivo, com 138 mulheres, com diversos questionários validados e pontuaram inúmeras variáveis que favoreciam a descontinuação do tratamento. Na caracterização da sua amostra observou que a média de idade foi de 58 anos, 39% das pacientes estavam com sobrepeso (IMC $>25\text{KG/m}^2$) e 16% estavam

obesos, 69% estavam empregados remunerados. Os participantes incluídos na pesquisa obtiveram pelo menos uma receita de tamoxifeno ou inibidores de aromatase num decorrer de 12 meses após o diagnóstico, 31% receberam tamoxifeno, 46% algum inibidor de aromatase, com base nisso, identificou que 7% descontinuaram, 2% não aderiram e 25% interromperam. Outra variável realizada é a questão da dieta, 31 dos pacientes mudaram sua dieta, em dois anos após o diagnóstico, 6 descontinuaram com a hormonioterapia. Dos 25 que continuaram com o medicamento apresentava um IMC médio de 27,5 (DP 3,6)kg/m² em comparação com aqueles que interromperam tinham o IMC de 28,3 (DP 6,6) kg/m², notaram que havia interferência da descontinuação ou interrupção e que isso poderia ser atribuído ao IMC, de acordo com o resultado expresso pelo autor que foi IMC basal e a interrupção em 60 meses (HR 1,1, IC 95% 1,02 e 1,18), com base nisso observou um aumento de 10% no risco de interrupção do medicamento, concluído que o IMC < 25 kg/m², 25 e 30 kg/m² e >30 kg/m² notou que a descontinuação estimada em 60 meses foi de 28%, 45% e 48%, respectivamente (p ¼ 0,025).

Bhave et al (2018)¹⁹ e Smith et al (2022)²⁰, respectivamente, identificaram o distúrbio do sono como um preditor favorável à descontinuação da terapia endócrina. No estudo de Bhave¹⁹, um ensaio clínico realizado com 49 mulheres em uso de inibidores de aromatase, cuja medida realizada pela actigrafia (exame, não invasivo, usado para aferir os parâmetros do sono), foi observado que a fadiga era uma predisposição para o quadro de alteração do sono e conseqüente perturbação das atividades diurna. Em 03 meses a fadiga aumentou (p = 0,49, p = 0,017). No estudo de Smith²⁰, um transversal realizado com 321 pessoas (n=140,43; 6%) iniciaram com o tamoxifeno e (n=181,56; 4%) com inibidores de aromatase, em um período compreendido de 60 meses, as reações adversas mais acometidas foram: distúrbios do sono (54%), sintomas endócrinos (53%), problemas sexuais (48%) e fadiga (46%).

Em outro ensaio clínico randomizado de fase III de Wagner et al (2018)²¹ os braços foram representados assim: no braço A as pacientes receberam anastrozol (n =371) e no braço E participantes usaram exemestano (n =315), totalizando 686 participantes. As reações adversas encontradas nesses estudos foram: dores nas articulações (36,1% e 32,5%), ondas de calor (29,9% e 29,1%), diminuição da libido (23,7% e 24,07%), fadiga (15,2% e 24,0%), suor noturno (17,7% e 17,2%), respectivamente. Foi possível verificar que a

dor articular é predominante nessa classe de medicamento e ao fim destaca que a descontinuação aconteceu da seguinte forma no braço A= 129 e no braço E= 119, após 24 meses identificaram que o A= 68/129; E: 73=119 e as justificativas foram atribuídas às reações adversas (A= 68/129; E= 64/119).

Tipo de medicamento

Dentre os 23 artigos, três mencionava sobre tipo de medicamento impactando na não adesão e não persistência. Todos mencionam que os inibidores de aromatase são mais aderentes do que pacientes em uso de tamoxifeno ^(22,23,24).

Analisando o estudo de Hwang et al (2020)²² em relação ao tipo de medicamento utilizado pelo paciente. O estudo demonstrou a possibilidade de a adesão ser comprometida de acordo com o tipo de medicamento utilizado e conclui que os pacientes em uso de inibidores de aromatase tinha a probabilidade maior de serem aderentes quando comparado aos que estavam em uso de tamoxifeno (OR, 2,06, IC 95%, 1,02-4,14; P1/4,04).

O Cavazza e colegas (2020)²³, também revelou que o tipo de terapia endócrina, apresentou impacto relevante na adesão ao longo do tempo: aqueles pacientes que usaram exclusivamente tamoxifeno (em comparação com aqueles que mudaram de terapia em algum momento) tiveram 31% menos chances de aderir em 5 anos. Finalizou refletindo que os pacientes com prescrição exclusiva de inibidores de aromatase, têm maior probabilidade de aderir ao tratamento

O pesquisador Xu e colaboradores (2019)²⁴, cuja a sua principal proposta era quantificar as taxas de não adesão e ou persistência no período recomendado de utilização do medicamento, porém encontraram outra variáveis, como efeito colateral, mas não aponta quais tipos, observa que as 119 pacientes que interromperam com o medicamento, 55 relataram efeitos colaterais e 30,25% pararam de usar o medicamento, por esse motivo, Além disso, notou que o tipo de medicamento impactavam na não adesão e persistência identificando que as mulheres que usaram tamoxifeno (50,4%) aumentaram significativamente as chances de não persistências em comparação com as que utilizavam inibidores de aromatase (46,6%).

Fatores psicológicos

Os fatores psicológicos que é um preditor que contribui para não adesão ou persistência, destacamos três estudos, dois apontava a crença e por fim encontramos uma outra pesquisa que realizou em pacientes, com algum diagnóstico de saúde mental que poderia ser desde depressão ou algum transtorno diagnosticado ^{25,26,27}.

Haskins et al (2018)²⁵ realizou um estudo de coorte sendo a sua proposta usar participantes que teriam doenças mentais preexistentes ao diagnóstico de câncer de mama, participaram 21.894 pacientes, o qual identificou que 24,9% delas apresentam alguma doença mental, antes de serem diagnosticadas com câncer de mama. Os pesquisadores perceberam que esses diagnósticos eram diversos, tais como: depressão unipolar (11%), ansiedade (9,5%), demência (4,6%), transtornos psicóticos não esquizofrênicos (1,2%), esquizofrenia (0,8%), transtorno de adaptação (0,4%), uso de álcool (0,3%) e transtorno de personalidade (0,3%). A partir desse estudo descobriram que 80% não iniciaram com terapia endócrina e 25% descontinuavam. Dos que não iniciaram com o fármaco, eram 80% dos pacientes, os que iniciaram com o tratamento foi 25,7%, mas descontinuaram dentre os cinco anos de tratamento. Por meio dessa pesquisa, foi identificado variáveis correlacionando pacientes com doença mental e os que não apresentam quaisquer transtornos mentais, prévios a neoplasia. Obtiveram seguintes resultados, pacientes com doença mental tiveram acompanhamento disponível mais curto (mediana de 1.150 dias vs 1.326, $p < 0,001$) e foram mais frequentemente censurados por morte (8,9% vs 5,4%, $p < 0,001$). Embora menos pacientes com doença mental tenham iniciado terapias endócrinas, aqueles que iniciaram um pouco mais cedo (mediana 115 vs 121 dias, $p = 0,002$), mas descontinuaram mais cedo (mediana 445,0 vs 547,5 dias, $p < 0,001$). Com base nisso, conclui que a iniciação foi menos comum em pacientes com qualquer doença mental (HR 0,95, IC 95% 0,92–0,98), depressão unipolar (HR 0,95, IC 95% 0,90–0,99), depressão bipolar (HR 0,85, IC 95% 0,74–0,98), demência (HR 0,82, IC 95% 0,76–0,88), delírio (HR 0,85, IC 95% 0,77–0,94) e psicose não esquizofrênica (HR 0,89, IC 95% 0,83–0,96). Os pacientes com demência (HR 0,90, IC 95% 0,83–0,98) e transtornos bipolares e psicóticos (HR 0,93, IC 95% 0,87–0,99) apresentaram menor probabilidade de iniciar o tratamento. A descontinuação foi mais comum em pacientes com “qualquer doença mental” (HR 1,19, IC 95% 1,11–1,27), ansiedade (HR 1,24, IC 95% 1,13–1,37), psicótico não esquizofrênico (HR 1,20, IC 95% 1,04–1,37), uso de drogas ilícitas (HR 1,40, 95% CI 1,22–1,59) e transtornos por uso de

álcool (HR 1,71, 95% CI 1,11–2,63). Após o ajuste multivariado, os pacientes com transtornos de ansiedade (HR 1,21, IC 95% 1,09–1,34) e uso de substâncias (HR 1,43, IC 95% 1,26–1,64) tiveram maior probabilidade de descontinuar 4,1% menos pacientes com transtornos por uso de substâncias [0,855 (95% IC 0,849–0,861) vs 0,896 (95% IC 0,892–0,901)] e 2,1% menos pacientes com transtornos de ansiedade [0,877 (95% IC 0,871–0,882) vs 0,896 (95% IC 0,892–0,901)] continuaram a terapia endócrina, em comparação com aqueles sem diagnóstico de doença mental. No final dos resultados o autor elucidou que a adesão média foi menor em pacientes com uso de drogas (diferença média estimada -2,3%, IC 95% -3,8, -0,9), uso de álcool (-10,5%, IC 95%, -17,5, -3,4) e distúrbio cognitivo (delirium 0,85 (0,77-0,94) p 0,002; demência 0,82 (0,76-0,88) p<0,001). As taxas de adesão foram ligeiramente elevadas em pacientes com esquizofrenia (+3,5%, IC 95% 0,7, 6,2).

No estudo de Salgado e colaboradores (2020)²⁶, retratou-se a questão da crença relacionada com a depressão, cujo objetivo foi identificar as características sociodemográfica e clínicas associadas às crenças medicamentosas entre mulheres pós-menopausa usando inibidores de aromatase. Realizado um estudo transversal com 279 mulheres elegíveis em uso de inibidores de aromatase (80,3%), cujo medicamento mais informado foi anastrozol (67,4%). Dessa amostra, 30% das mulheres relataram depressão leve e 69,2% apresentaram reações adversas com esse fármaco. De acordo, com o questionário de crenças sobre medicamentos resultaram na perspectiva de crença “necessidade e preocupação”, com as seguintes pontuações: 14,7 (4,2) e 11,0 (4,2); o outro questionário que avaliava escala de preocupação do sobrevivente obteve a preocupação com a condição do câncer e a preocupação com a saúde em geral: 7,7 (2,6) em 12 e 4,5 (1,9) em 8. O pesquisador estabeleceu correlação entre as variáveis do questionário sobre crenças e obteve os seguintes resultados: as mulheres que foram encontradas com crenças de preocupação mais altas estavam as mulheres com depressão 'leve' e 'moderada a grave' em comparação com aquelas 'sem depressão' (média (DP) 12,4 (4,4) e 15,7 (3,9) vs. 10,1 (3,8), p = 0,011 e p = 0,005, respectivamente); entre as mulheres que experimentaram reações adversas versus mulheres que não apresentaram nenhum evento adverso (média (DP) 11,3 (4,3) vs. 10,0 (3,7), p = 0,023) e por fim identificou mulheres que interromperam a terapia, com outro medicamento tiveram preocupações significativamente maiores do que aquelas que nunca interromperam um inibidor de aromatase antes (média (DP) 12,2 (4,3) vs. 10,5 (4,0), p = 0,01). Foi detectado que a

crença de preocupação estava relacionada com a condição da doença (coeficiente de correlação de Pearson = 0,31, $p < 0,001$) e preocupação com a saúde ($r = 0,32$, $p < 0,001$), de acordo com o autor realizou a regressão linear multivariada com 15,5% de crenças de preocupação da sua amostra estavam associados a pontuações com pacientes que apresentavam depressão em nível mais elevado ($B = 1,19$, IC 95% 0,35–2,03, $p = 0,006$).

Por outro lado, no estudo de Sutton et al (2020)²⁷ que também trata sobre o tema de crença, a pesquisa do tema foi por meio de um estudo de coorte longitudinal que objetivou estudar e identificar fatores sociodemográficos, clínicos, psicossociais e relacionados à saúde associado às crenças de “necessidade e preocupação”, sobre terapia endócrina adjuvante entre sobreviventes de câncer de mama. Na sua pesquisa foram incluídas ($n = 572$). Utilizou-se os questionários válidos, os quais se referiram a crença sobre o medicamento e extraíram características sociodemográficas clínicas, fatores psicossociais e fatores de saúde. Com base nisso, identificaram que os escore médio de preocupação e necessidade, foram 11,2 (DP =2,9) e 13,8 (DP= 3,0), revelaram que as mulheres estavam satisfeitas relativas com seus cuidados [média (DP) =73,0 (9,3)]. No modelo de regressão multivariada, nem idade, nem raça foram preditores de preocupação de mulheres ($p = 0,103$ e $p = 0,115$, respectivamente). As crenças de maior preocupação se referiram a renda familiar. As mulheres pertencentes às famílias que possuíam uma renda superior a US\$ 100.000 ($B = 0,08$; IC 95%: 0,06 a 0,10, $p < 0,001$) e maiores escores de religiosidade ($B: 0,05$; IC 95%:0,01 a 0,08; $p = 0,007$) foram classificadas no grupo das mulheres com mais preocupação do que o grupo das participantes com renda inferior.

Tempo de tratamento

Estudo realizado na China, Xu et al (2020)²⁴, aponta o tempo de tratamento como determinante para a adesão. Os medicamentos utilizados foram o tamoxifeno ($n=357$) e inibidores de aromatase ($n=531$); os pacientes considerados persistentes foram ($n=769$; 86,6%) e não persistentes ($n=119$;13,4%). Segundo as diretrizes, o tratamento com terapia endócrina deve ser realizado em um período de 05 anos, o pesquisador observou que do primeiro ao quinto ano 5,9%, 9,1%, 15,5% e 22,6%, não foram persistentes. Dentre os 769 pacientes, que persistiam ($n=422$; 54,88%) relataram tomar o medicamento de forma consistente e ($n=263$;34,2%) relataram que perderam pelo menos 5 doses por mês. Quanto a adesão, os 760 pacientes que responderam ao questionário a distribuição dessas

mulheres foram 7,4% baixa, variando entre 2,1% a 11,2%; 42% média e 50,7% alta, variando entre 41,4% a 62,8%, em 05 anos.

No estudo de Lee et al (2020)²⁸, foi oferecido um sistema de saúde integrado (KPNC), na tentativa de auxiliar os pacientes na adesão a terapia endócrina um projeto pré e pós extensão. O estudo contemplou uma amostra de (n=3.580) mulheres diagnosticadas com câncer de mama em estágio I e II, entre os anos de 2005 a 2007 na pré-extensão (n=4.287) durante 2012 a 2014 pós o projeto de extensão. Na pré-extensão, a adesão foi avaliada em 1,2 e 3 anos após a terapia endócrina foi de 75,2%, 71% e 67,3%; após o programa de extensão, as estimativas foram 79,4%, 75,6% e 72,2%. Portanto, houve um aumento absoluto nas taxas de adesão de 4,2%, 4,6% e 4,9% nos primeiros três anos após o diagnóstico. A proporção estimada de pacientes que aderiram entre o primeiro e o terceiro ano após o início do tratamento para os dois períodos em todos os locais foi de 78,2%, 72,4% e 68,5%, respectivamente em relação ao período anterior em comparação com 76,4%, 71,0% e 68,7%, respectivamente em relação ao período posterior. Quanto a descontinuação, as porcentagens foram de 10,4%, 6,7% e 4,1% e 14,1%, 6,7% e 5,9%, respectivamente.

Ternoven et al (2019)²⁹, incluíram 2.656 mulheres em uso de terapia endócrina com a finalidade de responder à pergunta da pesquisa, examinar as trajetórias de adesão e transtornos precoces em continuação com a terapia endócrina, durante cinco anos e o reinício após a descontinuação em mulheres com câncer de mama HER-2 positivo, na Austrália. O estudo de coorte retrospectivo, mostrou que 1.216 mulheres descontinuaram a terapia endócrina em cinco anos, o tempo médio do abandono foi em torno de 2,6 anos (IQR 1.0-4.4). A probabilidade de descontinuação em 1 ano foi de 11,3%; após dois anos 19,2%; aumentando para 47,9%; após 05 anos. As características dessas mulheres que eram passíveis de descontinuar eram mais jovens e normalmente estavam em tratamento com o tamoxifeno (46,1 vs 40,0), 45,8% das mulheres retornaram ao tratamento em um período de 182,0 dias (IQR 133.0-279.0).

Localização Geográfica

Os estudos encontrados apontam que foram inseridos a localização geográfica, associaram as questões de ruralidade, das regiões oeste e sudeste dos Estados Unidos e região metropolitanos informados como fatores de predição para não adesão^{30,31,32}.

Heiny e colegas (2020)³⁰ realizou um trabalho que o objetivo do autor foi descrever e comparar a associação de raça e ruralidade como adesão a terapia endócrina entre sobreviventes mais jovens de câncer de mama. Realizou um estudo de coorte retrospectiva, a raça foi designada no autorrelato do paciente e a localização geográfica foi utilizado designações urbanas e rurais derivados por meio dos códigos de área de deslocamento rural-urbano. Na sua amostra incluíram (n=1.532) mulheres; 25% dessas mulheres eram afro-americanas e os demais europeias americanas. Observaram que mulheres europeias americanas viviam em áreas urbanas e tiveram uma taxa de posse de medicamentos (MPR) estatisticamente significativa quando comparada com a MPR de mulheres afro-americanas (96% vs 92%; p<0,01). O MPR é uma fórmula que foi utilizada na pesquisa, cuja função é a identificavam do reabastecimento do medicamento. A população aderente composta no trabalho (n= 1.392) observaram que 24,1 % pertenciam a zona rural e 75,9% urbana. Quanto a não adesão foi identificada (n= 140), onde 25,7% residiam em zona rurais e 74,3% zonas urbana.

No estudo de Farias et al (2018)³¹, um estudo de coorte retrospectivo, incluíram 1240 mulheres. A amostra foi dividida entre os anos de 2000-2004 e 2005-2007. Os pesquisadores identificaram que os pacientes que residiam na região fronteira do Texas-México tinham menos de 70% de continuar a terapia endócrina adjuvante, após preencher apenas 1 prescrição em comparação com pacientes que não viviam na região fronteira do Texas (OR 0,30, IC 95% 0,10-0,87).

De acordo com Camacho et al (2017)³², no estudo com o objetivo de detectar se existem disparidades raciais e geográficas no uso de terapia endócrina, encontraram seguintes características, como uma amostra de pacientes brancos 84% que residia na região metropolitana (81%); 23% dessas pessoas não iniciaram com terapia endócrina no período de um ano e 26% não iniciaram a terapia endócrina. Quanto as diversas variáveis que autor explana no texto, dentre estas se destaca a correlação entre autodeclarados brancos, negros e outros apresentaram um comportamento aderente mais alto no início da terapia endócrina (brancos: 77%, negros: 74% e outros: 80%) comparados às taxas com a localização geográfica o autor destaca esses estados Washington (69%) e New Jersey (81%), porém compara com outros estados do Estados Unidos que com a California (75%), Connecticut (82%), Georgia (78%), Havai (74%), Iowa (79%), Kentucky (79%), Michigan (78%), New Mexico (77%) . Foi observado uma alta taxa de iniciação em New

Jersey. Além disso foi observado a adesão calculando o índice de posse pelo medicamento que variou de 77% em New Jersey a 68% em Utah. Os autores sugerem que a baixa taxa de adesão em certos locais está relacionada com o baixo acesso ao transporte logo baixo acesso ao medicamento. Ou seja, pacientes que moram distantes dos centros distribuidores de medicamentos tendem à baixa adesão à terapia endócrina.

Polifarmácia/ Comorbidades

Calip et al (2017)³³ realizaram um estudo abordando a polifarmácia para investigar se esta condição implicaria na adesão ao tratamento endócrino em pacientes tratando o câncer de mama. Participaram do estudo (n=40.009) mulheres; chegaram a esses resultados (n=29.744; 74%) aderiram no primeiro ano, no segundo (75%) e no terceiro (71%). Os inibidores de aromatase tiveram a maior taxa de adesão (61%) em relação ao tamoxifeno (54%). Os autores identificaram entre as participantes aderentes ausência do uso de medicamentos contínuos em relação as pacientes que tinha comorbidades e utilizavam vários medicamentos (30% versus 36%). Na pesquisa foi contabilizado as classes de medicamentos utilizados pelos participantes: hipolipemiantes (OR, 1,42; IC 95, 1,36 a 1,49) e antihipertensivos (OR, 1,15; IC 95%, 1,10 a 1,20). Os pacientes em uso de hipolipemiantes e anti-hipertensivos foram considerados mais aderentes e dos que faziam o uso de antidepressivos (OR, 0,85; IC 95%, 0,82 a 0,89), ansiolíticos e antipsicóticos (OR, 0,95; IC 95%, 0,91 a 0,99) e analgésicos contendo opiáceos (OR, 0,80; IC 95%, 0,77 a 0,83), como sendo os de baixa adesão.

Outro estudo relacionado à comorbidades e polifarmácia foi realizado na Itália por Cavazza et al (2020)²³. O estudo identificou a possibilidade das comorbidades influenciarem na adesão. Foram inclusas (n=40.455) mulheres portadoras das seguintes comorbidades: hipertensão (41-48%); diabetes (8-10%); hipotireoidismo (7-9%). No decorrer do tratamento (16-26%) foram tratados para depressão. O estudo demonstrou uma queda de adesão para 17% entre as pacientes em uso tamoxifeno no segundo ano de tratamento com terapia endócrina; no quinto ano a queda foi de 50%. O tratamento para depressão com antidepressivos foi observado efeito negativo em relação à adesão ao final de cinco anos (OR 0,66; IC 95% 0,58–0,74) e 2 anos (OR 0,86; 95% CI 0,78–0,95).

Equipe multiprofissional

A equipe multiprofissional está entre os preditores de adesão levantadas entre os artigos selecionados, o estudo de Lopez et al (2017)³¹, realizado na Austrália, abordou sobre a equipe multiprofissional na adesão a terapia endócrina. O estudo teve como objetivo determinar se as mulheres que receberam terapia endócrina para câncer de mama primário tiveram uma visita clínica ambulatorial ou investigação para recorrência do câncer e metástase nas semanas anteriores à descontinuação da terapia endócrina e se o acompanhamento clínico ocorreu após a descontinuação. Os autores investigaram pacientes que passaram por diversas especialidades médicas. O desenho do estudo era caso controle de uma coorte de (n=1.531) mulheres e descobriram que 261 interromperam o medicamento no primeiro e no quarto ano; o estudo avaliou as pacientes em 30 dias e após 6 meses em acompanhamentos e observaram que essa diferença de acompanhamento de pacientes de grupo caso e grupo controle que passam por clínicos gerais (43,7% vs 442,8%, p=0,791), cirurgiões oncologistas (16,9% vs 14,2%, p = 0,397) e reumatologista/ ginecologistas (3,1% vs <1,9 p = 0,243) esses foram os resultados de acompanhamentos. Em 30 dias, antes de descontinuar com a terapia endócrina e nos 6 meses a depois de iniciado a terapia endócrina. Notou-se que as pacientes que descontinuava não estavam fazendo o seguimento com os seguintes profissionais: clínicos gerais (79,3% vs 97,3%, p < 0,001) e cirurgiões/oncologistas (48,3% vs 78,9%, p < 0,001). Por fim, o autor ressalta a importância desses profissionais na adesão e observa que 79% das mulheres que descontinuaram com o medicamento seis meses antes não passado por um médico clínico.

Os resultados dos estudos qualitativos complementam os resultados dos artigos quantitativos

Ahlstedt Karlsson et al (2019)³⁵

1) Não é uma pílula qualquer!

1.1 Preconceito do tratamento!

1.a Ganho de peso [...] e não posso ganhar mais peso.

1.b Fogachos [...] eu achava muito difícil [...] em uma situação, apenas fique de pé e molha o rosto. Primeiro vermelho e depois todo molhado. Além disso, você está em discussão e não sabe o que a pessoa acha enquanto você fala. Será o que a pessoa pensa

quando vê o suor pingando de mim? Será que a pessoa acha que estou nervosa? Ou algo mais. Como essa pessoa interpreta?

1.c Falta de desejo sexual [...] e uma diminuição de interesse [pelo parceiro]... não tem aquela saudade de contato sexual [com o parceiro]...não tem mais desejo de sexo. É totalmente sem interesse pra mim.

Pieters et al (2019)³⁶

2) Diferença entre persistentes e NÃO persistentes

2.a Falta de informação sobre a terapia endócrina é um promotor de não persistência no tratamento.[...] sou do tipo que quer saber tudo. Gostaria de saber sobre o inibidor de aromatase; sobre o mecanismo do medicamento, com o meu tipo de câncer foi relacionado ao inibidor de aromatase e possíveis reações adversas...e até a possibilidade de mudar para um segundo inibidor de aromatase.

2.b Informação conflitante de profissionais da saúde. [...] que seu ginecologista de longa data disse que achava uma tolice eu estar tomando inibidor de aromatase, depois que o oncologista que prescreveu me encorajou a tomar o inibidor de aromatase.

2.c Reações Adversas e como gerenciá-las! Uma mulher comparando a informação recebida sobre quimioterapia e radioterapia, dizendo: [...] acho que de antemão você também deveria saber sobre hormonioterapia. No início você tem informação sobre quimioterapia e como você vai ficar diante com isso. Depois você é informada sobre a radioterapia e como vai afetá-la muito. E eu gostaria de saber todas as reações adversas sobre a pílula, mas eu não recebi informação.[...] deveríamos ser informados sobre tudo que é ruim em uma pequena pílula.

2.d [...] a pílula faz apenas uma diferença de um total de 10%. E é aí que eu pensei; “10% ou passar a vida pelos próximos cinco anos com esta tortura, dor nos ossos, ondas de calor...e eu disse: Mm-mm (não interessado).” “Talvez se me dissesse de antemão: “Sua pele iria secar, suas mãos ficaria mais nodosa e mais dolorida por causa da artrite”...eu provavelmente teria pensado um pouco mais sobre isso, imaginando se valia a pena, se aqueles 10% valeria a pena.

DISCUSSÃO

Nos estudos selecionados, observou-se uma predominância de reações adversas que concordam com outros resultados^{37,38,39}. A perda do desejo sexual impactado pela secura vaginal pressiona o relacionamento conjugal e favorece a desistência do tratamento³⁷. A dor nas articulações³⁸, em alguns casos, limita as tarefas domésticas, cuidados pessoais e até tarefas simples, como se levantar da cama pela manhã. Esses dados também remetem à fadiga e às dores musculares apresentadas nos resultados da categoria relacionada às reações adversas. Em outros casos a perda do sono foi atribuída à perda de energia, sinônimo da fadiga³⁹. Essa fadiga relacionada ao tratamento é um sintoma persistente traduzido em uma sensação de cansaço físico, emocional e cognitivo^{38,39}. Foi equivalente aos estudos dessa revisão sistemática a perda de memória, a interrupção do sono devido a fogachos, o suor noturno e as dores nas articulações. O ganho de peso foi outra reação adversa equivalente ao estudo atual^{37,38,39}. Os fatores psicológicos, atribuídos à crença^{26,27} são corresponsáveis pela baixa adesão. Em outro trabalho, que avalia adesão em pacientes com algum problema de saúde mental preexistentes antes do diagnóstico do câncer de mama e correlaciona com pacientes sem diagnóstico de transtornos psíquicos, observou-se que pacientes usuários de drogas ilícitas eram mais propensos a descontinuar com o tratamento²⁵. Esse preditor tem relação com as condições socioeconômicas que implicam em dificuldades de mobilidade e, conseqüentemente, reduz o acesso a centros que disponibilizam os medicamentos usados no tratamento. Para comparar com o Brasil, os centros para o tratamento do câncer estão localizados em cidades polos das regiões do país ou capitais^{40,41}. Isso pode inviabilizar o acesso ao medicamento, embora o tratamento seja financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ou planos de saúde, garantindo o acesso ao cidadão^{40,41}. Em relação às comorbidades preexistentes ou adquiridas ao longo do tratamento com terapia endócrina, os pacientes se tornam poli fármacos em uso de 5 ou mais medicamentos contínuos. Essa condição do paciente em uso de anti-hipertensivos, hipolipemiantes, medicamentos para hipotireoidismo, antidepressivos, ansiolíticos e antipsicóticos podem afetar no comportamento de adesão da hormonioterapia^{23,33}. Quanto à equipe, os autores referem que, quando composta por profissionais médicos³⁴, evitam a não adesão. No entanto, é imprescindível que a equipe seja multiprofissional com especialidades médicas e não médicas no contexto do tratamento para o câncer de mama³⁴. Essa revisão mostrou um panorama do que é descrito na literatura sobre os preditores de não adesão e/ou não

persistência à terapia endócrina. Embora, possua todos os elementos das revisões sistemáticas, ainda assim apresenta muitas limitações uma delas seria os inúmeros artigos encontrado para correlacionar com a proposta do estudo, os diversas outros estudos que não foram selecionados ou que não veio na busca das bases de dados e a principal é a impossibilidade de realizar uma metanálise em função da qualidade heterogênea dos estudos encontrados.

CONCLUSÃO

O estudo teve como foco identificar os principais preditores de não adesão e persistência, com isso encontramos sete categorias que podem ser preditores para descontinuação da terapia endócrina adjuvante, no qual destacamos as reações adversas, tipo de medicamento, tempo de tratamento, fatores psicológicos, localização geográfica, polifarmácia/comorbidades e equipe multiprofissional, como corresponsável pelo abandono ou interrupção do tratamento. No entanto, outros estudos com ensaios clínicos randomizados deverão ser encorajados para identificar preditores de não adesão e não persistência à terapia endócrina, assim como estudos com manejo desses preditores são necessários.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram na concepção e/ou no planejamento do estudo; na análise e/ou interpretação dos dados; na redação e/ou revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada

AGRADECIMENTOS

A todos os meus familiares, preceptores, tutores e coordenadores da Universidade Federal de Uberlândia/MG, que tanto me ensinaram e ajudaram na construção desse trabalho e tantos outros ensinamentos.

Declaração de conflito de interesses:

Nada a declarar.

Fonte de Financiamento

Programa de Residência em Área Profissional da Saúde (PRAPS) do Ministério da Educação (MEC).

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 874, de 16 de maio de 201a. Dispõe sobre a Política Nacional para Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União [internet]. 2013 Maio 16 [citado 2022 julho 09]. Disponível em: https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/sau.delegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html
2. Pramesh, C.S., Badwe, R.A., Bhoo-Pathy, N. et al. Priorities for cancer research in low- and middle-income countries: a global perspective. Rev. Nat Med 28, 649–657 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01738-x>
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA. Acesso 2023 jan 30. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011 Aug 27;378(9793):771-84. doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
5. Fabian CJ. The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. Int J Clin Pract. 2007 Dec;61(12):2051-63. doi: <https://doi.org/10.1111%2Fj.1742-1241.2007.01587.x>
6. Bines, José. "Atividade de acetato de megestrol em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado após progressão de inibidor de aromatase: estudo de fase II." (2014).

7. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Aromatase Inhibitors. 2017 Jul 27. PMID: 31643809.
8. Saad ED, Bromberg S, Katz A, Simon SD. Inibidores da aromatase no câncer de mama: da doença metastática ao tratamento adjuvante. Rev. Bras. Cancerol. [Internet]. 30º de dezembro de 2002 [citado 1º de abril de 2023];48(4):555-67. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2169>
9. Botelho, L.O. de ., Sañudo, A. , Facina, G. e Wagner, G.A. 2022. Adesão à Terapia Hormonal Adjuvante com Tamoxifeno e Anastrozol utilizando ARMS-12 e MMAS-4. Revista Brasileira de Cancerologia 2022;68(2):e-121960. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n2.1960>
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. J Clin Epidemiol. 2009 Oct;62(10):1006-12. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>
11. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev 5, 210 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
12. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):383-94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
13. Miot HA. Análise de concordância em estudos clínicos e experimentais. J Vasc Bras. 2016 Apr-Jun;15(2):89-92. Portuguese. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.004216>
14. Conejo I, Pajares B, Alba E, Cuesta-Vargas AI. Effect of neuromuscular taping on musculoskeletal disorders secondary to the use of aromatase inhibitors in breast cancer survivors: a pragmatic randomised clinical trial. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2236-3>

15. Berkowitz MJ, Thompson CK, Zibecchi LT, Lee MK, Streja E, Berkowitz JS, Wenziger CM, Baker JL, DiNome ML, Attai DJ. How patients experience endocrine therapy for breast cancer: an online survey of side effects, adherence, and medical team support. *J Cancer Surviv.* 2021 Feb;15(1):29-39. doi: [10.1007/s11764-020-00908-5](https://doi.org/10.1007/s11764-020-00908-5)
16. Sheppard VB, Sutton AL, Hurtado-de-Mendoza A, He J, Dahman B, Edmonds MC, Hackney MH, Tadesse MG. Race and Patient-reported Symptoms in Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy: A Report from the Women's Hormonal Initiation and Persistence Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021 Apr;30(4):699-709. doi: [10.1158/1055-9965.EPI-20-0604](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0604)
17. Helland T, Hagen KB, Haugstøyl ME, Kvaløy JT, Lunde S, Lode K, Lind RA, Gripsrud BH, Jonsdottir K, Gjerde J, Bifulco E, Hustad S, Jonassen J, Aas T, Lende TH, Lien EA, Janssen EAM, Søiland H, Mellgren G. Drug monitoring of tamoxifen metabolites predicts vaginal dryness and verifies a low discontinuation rate from the Norwegian Prescription Database. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Aug;177(1):185-195. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05294-w>
18. Hagen KB, Aas T, Kvaløy JT, Søiland H, Lind R. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: A 5-year prospective study. *Breast.* 2019 Apr;44:52-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.01.003>
19. Bhave MA, Speth KA, Kidwell KM, Lyden A, Alsamarraie C, Murphy SL, Henry NL. Effect of Aromatase Inhibitor Therapy on Sleep and Activity Patterns in Early-stage Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2018 Apr;18(2):168-174.e2. doi: [10.1016/j.clbc.2017.12.012](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.12.012)
20. Smith, K.L., Verma, N., Blackford, A.L. *et al.* Association of treatment-emergent symptoms identified by patient-reported outcomes with adjuvant endocrine therapy discontinuation. *npj Breast Cancer* **8**, 53 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00414-0>
21. Wagner LI, Zhao F, Goss PE, Chapman JW, Shepherd LE, Whelan TJ, Mattar BI, Bufill JA, Schultz WC, LaFrancis IE, Nagargoje GG, Vemuri R, Nikcevich DA, Sledge GW, Cella D. Patient-reported predictors of early treatment discontinuation: treatment-

related symptoms and health-related quality of life among postmenopausal women with primary breast cancer randomized to anastrozole or exemestane on NCIC Clinical Trials Group (CCTG) MA.27 (E1Z03). *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Jun;169(3):537-548. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4713-2>

22. Hwang GS, Paranjpe R, Opsomer C, Lu K, Abajue U, Abughosh S, Zaghloul H, Trivedi MV. Oral Endocrine Therapy Agent, Race/Ethnicity, and Time on Therapy Predict Adherence in Breast Cancer Patients in a Large Academic Institution. *Clin Breast Cancer.* 2020 Dec;20(6):520-526. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.06.004>

23. Cavazza M, Banks H, Ercolanoni M, Cukaj G, Bianchi G, Capri G, Longo F. Factors influencing adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer-treated women: using real-world data to inform a switch from acute to chronic disease management. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Aug;183(1):189-199. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05748-6>

24. Xu H, Jin F, Zhang XJ, Wang DQ, Yu SF, Wang AP. Adherence status to Adjuvant Endocrine Therapy in Chinese Women with Early Breast Cancer and its influencing factors: A cross-sectional survey. *Cancer Med.* 2020 Jun;9(11):3703-3713. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.3017>

25. Haskins CB, McDowell BD, Carnahan RM, Fiedorowicz JG, Wallace RB, Smith BJ, Chrischilles EA. Impact of preexisting mental illness on breast cancer endocrine therapy adherence. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Feb;174(1):197-208. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5050-1>

26. Salgado TM, Davis EJ, Farris KB, Fawaz S, Batra P, Henry NL. Identifying socio-demographic and clinical characteristics associated with medication beliefs about aromatase inhibitors among postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jun;163(2):311-319. <https://doi.org/10.1002/pds.4751>

27. Sutton AL, Salgado TM, He J, Hurtado-de-Mendoza A, Sheppard VB. Sociodemographic, clinical, psychosocial, and healthcare-related factors associated with beliefs about adjuvant endocrine therapy among breast cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2020 Sep;28(9):4147-4154. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05247-5>

28. Lee C, Check DK, Manace Brenman L, et al. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer patients: impact of a health system outreach program to improve adherence. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020 Feb;180(1):219-226. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05539-z>
29. Ternoven HE, Daniels B, Tang M, Preen DB, Pearson SA. Patterns of endocrine therapy in a national cohort of early stage HER2-positive breast cancer patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Jun;28(6):812-820. doi: 10.1002/pds.4751
30. Heiney SP, Truman S, Babatunde OA, Felder TM, Eberth JM, Crouch E, Wickersham KE, Adams SA. Racial and Geographic Disparities in Endocrine Therapy Adherence Among Younger Breast Cancer Survivors. *Am J Clin Oncol*. 2020 Jul;43(7):504-509. <https://doi.org/10.1097%2FCOC.0000000000000696>
31. Farias AJ, Wu WH, Du XL. Racial and geographic disparities in adherence and discontinuation to adjuvant endocrine therapy in Texas Medicaid-insured patients with breast cancer. *Med Oncol*. 2018 Jun 20;35(7):113. <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1168-6>
32. Camacho FT, Tan X, Alcalá HE, Shah S, Anderson RT, Balkrishnan R. Impact of patient race and geographical factors on initiation and adherence to adjuvant endocrine therapy in medicare breast cancer survivors. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(24):e7147. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000007147>
33. Calip GS, Xing S, Jun DH, Lee WJ, Hoskins KF, Ko NY. Polypharmacy and Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer. *J Oncol Pract*. 2017 May;13(5):e451-e462. doi: 10.1200/JOP.2016.018317
34. Lopez D, Kemp-Casey A, Saunders C, Roughead E, Boyle F, Bulsara M, Preen D. Clinical consultations and investigations before and after discontinuation of endocrine therapy in women with primary breast cancer. *Public Health Res Pract*. 2017;27(3):e2731726. <https://doi.org/10.17061/phrp2731726>.
35. Ahlstedt Karlsson S, Wallengren C, Olofsson Bagge R, Henoeh I. "It is not just any pill"-Women's experiences of endocrine therapy after breast cancer surgery. *European Journal of Cancer Care*. 2019 May;28(3):e13009. doi: <https://doi.org/10.1111/ecc.13009>.

36. Pieters HC, Green E, Khakshooy S, Slevin M, Stanton AL (2019) A qualitative comparison of how older breast cancer survivors process treatment information regarding endocrine therapy. *PLoS ONE* 14(1): e0210972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210972>.
37. Yusufov M, Nathan M, Wiley A et al. Predictors of increased risk for early treatment non-adherence to oral anti-estrogen therapies in early-stage breast cancer patients *Breast Cancer Research and Treatment* (2021) 185:53–62 <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05920-y>
38. Toivonen, K.I.; Williamson, T.M.; Carlson, L.E.; Walker, L.M.; Campbell, T.S. Potentially Modifiable Factors Associated with Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy among Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Cancers* 2021, 13, 107. <https://doi.org/10.3390/cancers13010107>
39. Cunha NF, Querino RA, Wolkers PCB, Anjos ACY. Fatigue management experiences from women undergoing chemotherapy: self-care strategies. *Esc Anna Nery* 2019;23(4): e20190097. <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2019-0097>
40. Brasil. Ministério da Saúde. Lei nº12.880, de 12 de Novembro de 2013. Altera a Lei nº 9.656, de 3 de Junho de 1998, que “dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde”, para incluir tratamentos entre as coberturas obrigatórias. Disponível: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/lei/l12880.htm
41. Brasil. Ministério da Saúde. Lei nº 9.545, de 3 de Junho de 1998. Dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência a saúde. Disponível: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19656compilado.htm
42. Braz, M. M., Trindade, A. M. D., Candido, A. D. S., Negretto, A. L., Silva, A. O. D., Thomazi, Â. B. D. O., ... & Rocha Moreira, V. L. D. (2022). Atuação multidisciplinar em Oncologia: o que preciso saber?. 1º ed. Santa Maria, RS: UFSM, Pró-Reitoria de

Extensão,

2022.

Disponível:

[https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/28430/Atua%
c3%a7%c3%a3o_multidisciplinar_em_Oncologia.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/28430/Atua%c3%a7%c3%a3o_multidisciplinar_em_Oncologia.pdf?sequence=1&isAllowed=y)