

# Fatores associados à adesão e à persistência na hormonioterapia em mulheres com câncer de mama

*Factors associated with adherence and persistence to hormonal therapy in women with breast cancer*

Juliana Barroso Rodrigues Guedes<sup>I</sup>, Maximiliano Ribeiro Guerra<sup>II,III</sup>,  
Mariana Macedo Alvim<sup>I</sup>, Isabel Cristina Gonçalves Leite<sup>I</sup>

**RESUMO:** *Introdução:* 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 em longo prazo, além de propiciar melhor qualidade de vida e reduzir os custos de hospitalização. Porém, para atingir resultados desejáveis, são importantes a adesão e a persistência no tratamento recomendado. *Metodologia:* Estudo de coorte retrospectivo com 182 mulheres em tratamento hormonal identificadas em unidade oncológica de alta complexidade da Região Sudeste do Brasil e acompanhadas até 2014. Foram realizadas análise bivariada, para investigar os fatores associados à adesão, e regressão multivariada de Cox, para identificar variáveis associadas à descontinuidade do tratamento ao longo do tempo. *Resultados:* A adesão geral foi de 85,2% e a persistência, de 45,4% após 5 anos. Não foi encontrada associação entre as variáveis independentes estudadas e a adesão. Mulheres com estadiamento avançado (*hazard ratio* – HR = 2,24; intervalo de confiança de 95% – IC95% 1,45 – 3,45), que não realizaram cirurgia (HR = 3,46; IC95% 2,00 – 5,97) e com 3 ou mais internações hospitalares (HR = 6,06; IC95% 2,53 – 14,54) exibiram maior risco de descontinuidade. *Discussão:* As variáveis associadas à persistência refletem a relação entre a maior gravidade da doença e a interrupção do tratamento hormonal adjuvante. *Conclusão:* Apesar da alta adesão, observa-se aumento progressivo do número de pacientes que não persistem no tratamento, devido a características relacionadas à gravidade da doença, contribuindo para uma resposta terapêutica inadequada.

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

<sup>I</sup>Centro Universitário Unifaminas – Muriaé (MG), Brasil.

<sup>II</sup>Universidade Federal de Juiz de Fora – Juiz de Fora (MG), Brasil.

<sup>III</sup>Inserm U900, Institut Curie, Mines ParisTech, Fontainebleau, PSL Research University – Paris, France.

**Autor correspondente:** Mariana Macedo Alvim. Núcleo de Assessoria, Treinamentos e Estudos em Saúde. Campus Universitário, s/n, Martelos, CEP 36036-900, Juiz de Fora, MG, Brasil. E-mail: marianalvim\_5@hotmail.com

**Conflito de interesses:** nada a declarar – **Fonte de financiamento:** nenhuma.

**ABSTRACT: Introduction:** Hormonal therapy in breast cancer is essential to the transition from active treatment to care survival, because it improves long-term survival and provides a better quality of life, reducing hospital costs as well. However, adherence and persistence in the recommended treatment are important to achieve the desirable results. **Methodology:** This is a cohort retrospective study of 182 women on hormonal treatment identified at a high complexity oncology unit, in the southeastern region of Brazil, and followed-up until 2014. We performed a bivariate analysis to analyze the factors associated with adherence and we conducted the multivariate Cox regression to identify variables associated with discontinuity of treatment over time. **Results:** Overall adherence was 85.2% and persistence was 45.4% at the end of 5 years. No association was found between the studied independent variables and adherence. Women with advanced stage (HR = 2.24; 95% confidence interval 1.45 – 3.45), who did not undergo surgery (HR = 3.46; 95%CI 2.00 – 5.97), and with three or more hospitalizations (HR = 6.06; 95%CI 2.53 – 14.54) exhibited increased risk of discontinuity. **Discussion:** The variables associated with persistence reflect the relation between the highest disease severity and the discontinuity of adjuvant hormonal treatment. **Conclusion:** Despite the high adherence level, there is a progressive increase in non-persistence among women on hormonal therapy, influenced by characteristics related to disease severity, which contributes to an inadequate therapeutic response.

**Keywords:** Breast neoplasms. Antineoplastic agents, Hormonal. Medication adherence. Patient dropouts. Risk factors. Drug therapy.

## 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 em longo prazo. Estudos evidenciam que o uso de tais drogas para tratamento do câncer de mama em estágio inicial pode reduzir o risco de recorrência e mortalidade em 15 anos, sendo recomendado como medida preventiva em 75 – 80% dos casos da doença<sup>1,2</sup>. Além disso, por serem utilizados medicamentos orais, há possibilidade de propiciar melhor qualidade de vida aos doentes, com maior sensação de controle sobre a terapêutica e menor interferência na vida social<sup>3</sup>. Outra vantagem da hormonioterapia, quando comparada à quimioterapia convencional, é a economia nos custos de hospitalização, equipamentos e recursos humanos<sup>4,5</sup>.

Os principais agentes hormonais 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. Com o 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. Os desfechos de interesse foram a sobrevida, a recidiva da doença e a ocorrência de eventos adversos. As diretrizes anteriores da ASCO recomendavam cinco anos de tratamento com TMX ou IA. Todavia, as atuais evidências sugerem que a duração do

tratamento deve ser de dez anos<sup>1</sup>. O último protocolo apresentado pela Associação Médica Brasileira (AMB) e pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANSS), em 2011, no projeto “Diretrizes – Câncer de Mama: Terapia Endócrina e Terapia-Alvo”, recomenda também que a hormonioterapia seja utilizada em todas as pacientes com receptor hormonal positivo e por período de cinco anos, não considerando benefícios adicionais quando se prolonga o tratamento.

Já são reconhecidas todas as vantagens da hormonioterapia, incluindo o aumento da sobrevida. Além disso, no Brasil, a medicação é distribuída gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Contudo, os resultados desejados muitas vezes não são alcançados devido a problemas como a baixa adesão e a baixa persistência no tratamento recomendado, cujos fatores associados devem ser cuidadosamente avaliados. Evidências garantem que os benefícios na mudança das taxas de mortalidade e recorrência da doença só ocorrem de forma eficaz quando o tratamento é cumprido de forma integral<sup>6,7</sup>.

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 os medicamentos, mas também pelo tempo de utilização ininterrupta<sup>8</sup>. Assim, a adesão e a persistência devem ser definidas e medidas separadamente a fim de caracterizar a tomada da medicação de forma mais abrangente, fornecendo melhor compreensão sobre essa conduta<sup>8,9</sup>.

Sabe-se que a adesão e a persistência podem ser influenciadas por diversos fatores relacionados ao paciente, como tratamento, serviços de saúde, crenças e hábitos de vida<sup>2,10</sup>. A condução de pesquisas capazes de dimensionar tais fenômenos e retratá-los em um contexto definido representa uma importante estratégia para a comparação, a compreensão e a produção de evidências para os serviços e os 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<sup>2,10,11</sup>.

Nesse contexto, o presente estudo teve o objetivo de determinar a adesão, a persistência e os fatores associados entre pacientes com câncer de mama que receberam terapia hormonal adjuvante em um hospital de referência da cidade de Muriaé, Minas Gerais.

## **METODOLOGIA**

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 um hospital de alta complexidade em oncologia, referência no tratamento do câncer para mais de quatro milhões de habitantes, de Muriaé, Minas Gerais<sup>12</sup>.

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

as pacientes que não possuíam cadastro no referido banco de dados com o registro de, no mínimo, duas datas distintas.

Foram coletadas as seguintes informações disponíveis em registros de diferentes setores do serviço:

1. controle de dispensação de hormonioterápicos do setor da farmácia – banco de dados eletrônicos criado para viabilizar o faturamento no SUS, o qual fornece informações para o cálculo da A & P no tratamento de cada paciente, como tipo de medicamento (TMX ou anastrozol), data da dispensação e quantidade;
2. prontuário médico eletrônico, em que 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.

Este estudo adotou a recomendação de um comprimido diário de hormonioterapia por 5 anos<sup>13-15</sup>. Os medicamentos distribuídos gratuitamente pelo SUS no hospital em estudo para o tratamento do câncer de mama são TMX e IA, como o anastrozol. Todas as mulheres da coorte iniciaram a hormonioterapia entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2009, não havendo censura à esquerda nas observações contempladas; aquelas em uso de hormonioterapia por mais de 5 anos tiveram seu seguimento truncado ao fim do período estabelecido para observação.

As variáveis dependentes do estudo foram a adesão e a persistência. Segundo *The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), adesão é definida como o grau em que o paciente atua em conformidade com o tratamento diário prescrito, com respeito ao horário, à dose e à frequência; e persistência é entendida como o período de tempo transcorrido desde a iniciação até a interrupção da terapia medicamentosa<sup>8</sup>.

O método utilizado para o 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)/(última data de dispensação de medicamento – data do início + quantidade de medicamento entregue na última dispensação). O resultado dessa equação foi convertido em percentual, sendo considerada aderente a paciente que alcançou valor igual ou maior que 80%<sup>16</sup>.

Já a medida da persistência foi calculada por meio do método do nível estimado de persistência (*estimated level of persistence with therapy* – ELPT), que considera o tempo entre o início da hormonioterapia e seu abandono ou descontinuidade por 60 dias ou mais, contabilizando o último suprimento de medicamento obtido<sup>6,17</sup>. Foi considerada não persistente a paciente que descontinuou o tratamento no prazo citado e para a qual não se dispôs de confirmação de óbito.

As mulheres que trocaram de medicação durante o tratamento por indicação médica, se atenderam aos princípios de A & P proporcionais ao tempo de uso de cada medicamento, foram assim consideradas.

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 (até 49 anos; 50 a 69 anos; 70 anos ou mais)<sup>18</sup>; escolaridade, em anos de estudos completos (nível de escolaridade baixo, intermediário ou alto)<sup>18</sup>; situação conjugal (com ou sem companheiro)<sup>6</sup>; e raça autodeclarada (branca ou não branca)<sup>19</sup>;
2. características clínicas – estadiamento, segundo classificação dos tumores malignos (TNM)<sup>20</sup> (inicial – estadiamentos 0, I e II; e avançado – III e IV)<sup>6</sup>; comorbidades descritas em prontuário (sim ou não); história familiar de câncer; índice de comorbidade de Charlson – ICC<sup>21</sup> (atribuindo dois pontos quando havia o relato de apenas da neoplasia, e três pontos, quatro ou mais de acordo com a quantidade de comorbidades autorrelatadas);
3. características assistenciais – tipo de hormonioterapia (TMX ou anastrozol); realização de quimioterapia, radioterapia e cirurgia; número de consultas na oncologia clínica (até 13 consultas e 14 ou mais)<sup>6</sup>; número de internações hospitalares durante o período de observação (nenhuma; até 2; 3 ou mais)<sup>19</sup>.

Para analisar os fatores associados à adesão, foram realizadas análises bivariadas utilizando o teste do  $\chi^2$ . Para a verificação dos fatores associados à persistência, foi utilizada a metodologia da análise de sobrevida. O início do tempo para contagem da persistência foi considerado como a data de início da hormonioterapia. Para a análise de sobrevida, foi considerada como falha a descontinuidade (perda da persistência) ocorrida até o final do seguimento do estudo. O tempo de seguimento foi censurado em 60 meses para as mulheres que foram persistentes até o final do seguimento ou para aquelas que faleceram. Os casos confirmados como perda de seguimento foram censurados na data referente ao último acompanhamento no setor farmacêutico.

As probabilidades de persistência foram calculadas de acordo com o método proposto por Kaplan-Meier e comparadas, em relação às variáveis, por meio do teste de *log-rank*. Para a avaliação dos fatores prognósticos, foi utilizado o modelo dos riscos proporcionais de Cox, computando-se *hazard ratio* (HR) e correspondentes valores de intervalo de confiança de 95% (IC95%). A seleção das variáveis foi realizada por meio da significância obtida no modelo de Cox univariado ( $p \leq 0,2$ ) e a sua relevância clínica. As variáveis incluídas na análise múltipla foram removidas segundo o processo *backward elimination*. Permaneceram no modelo final aquelas que se mantiveram estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ). 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<sup>22</sup>. A entrada e a análise descritiva dos dados foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 15.0, e o programa STATA, versão 12.0, foi usado para a 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), obtendo aprovação sob o Parecer n° 844.852.

## RESULTADOS

No período do estudo, 182 mulheres iniciaram a hormonioterapia. A média de idade ao diagnóstico foi de 58,2 anos ( $\pm 13,5$ ), variando de 31 a 88 anos. A maioria das mulheres era não branca (54,4%), com escolaridade de 1 a 8 anos (62,1%) e casada (47,3%). Com relação ao *status* menopausal, 121 (66,5%) estavam em pós-menopausa. O carcinoma ductal infiltrante foi o tipo histológico mais frequente ( $n = 136$ ; 74,7%). Todos os casos apresentaram positividade para receptor de estrógeno (RE) e/ou progesterona (RPg), sendo assim distribuídos: 120 casos positivos somente para RE (66%), 11 casos positivos apenas para RPg (6%) e 51 casos classificados como positivos para ambos os receptores (28%). A maioria das mulheres foi diagnosticada com doença em estágio inicial (EC 0, I e II) (67,5%). O tratamento exclusivo com TMX foi descrito em 72,0% da amostra. Todas as mulheres realizaram quimioterapia (exceto hormonioterapia); a maioria realizou radioterapia (77,5%) e cirurgia (78,0%). A média de consultas com oncologista foi igual a 9,00 (IIQ 3,62), enquanto a média de internações hospitalares durante o período do estudo foi de 2,00 internações (IIQ 2,00) (Tabela 1).

A adesão entre as participantes foi de 85,2% (IC95% 79,2 – 89,8); dessas, 47,7% (IC95% 39,8 – 55,7) persistiram no tratamento. A persistência no tratamento após 5 anos foi de 49,5% (IC95% 42,2 – 56,7), porém esse comportamento foi modificado ao longo do tempo, apresentando taxas de 83,5% ao final do primeiro ano, 66,5% em dois anos, 53,4% em três anos, 51,6% em 4 anos e 45,2% no último ano (Figura 1).

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre a adesão à hormonioterapia e as variáveis independentes estudadas (Tabela 2). Destacaram-se como fatores associados à maior probabilidade de persistência: o estadiamento inicial da doença ao diagnóstico, o uso do TMX, a realização de radioterapia e de cirurgia, o número de consultas com oncologista de acordo com o recomendado ( $n \geq 14$ ) e a menor frequência de internações hospitalares (Tabela 3). Nenhuma das variáveis relacionadas às características socioeconômicas se mostrou associada à maior probabilidade de persistência.

A Tabela 4 mostra valores de HR brutos e ajustados das variáveis selecionadas para o modelo multivariado. O estadiamento avançado ao diagnóstico, a não realização de cirurgia e o maior número de internações exibiram maior risco de descontinuidade da hormonioterapia. Tais variáveis não violaram o princípio de proporcionalidade de riscos, com valor  $p$  do teste de resíduos de Schoenfeld não significativo tanto para o resultado global (0,56) quanto para cada variável.

## DISCUSSÃO

Na população estudada, foi observado que a 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<sup>2,23,24</sup>, confirmam que, apesar de a adesão à terapia hormonal adjuvante se apresentar geralmente elevada

Tabela 1. Distribuição das características clínicas e assistenciais de coorte de mulheres com câncer de mama que utilizaram hormonioterapia, Brasil, 2015.

Variável	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
<b>Características clínicas</b>		
História familiar de câncer		
Sim	75	41,2
Não	84	46,2
Comorbidades		
Sim	91	50,0
Não	91	50,0
Índice de comorbidade de Charlson		
2 (apenas presença de neoplasia)	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
<b>Características assistenciais</b>		
Hormonioterapia		
Tamoxifeno	131	72,0
Anastrozol	51	28,0
Oncologia clínica (nº atendimentos)		
1 a 4	41	22,5
5 a 13	76	41,8
14 +	65	35,7
Internações hospitalares (nº)		
Nenhuma	26	14,3
Até 2	71	39,0
3 +	85	46,7

Obs: informações ausentes nos bancos de dados consultados e prontuários foram excluídas.

(70 – 80%), à medida que o tempo avança há um aumento progressivo de pacientes não persistentes no tratamento.

Embora esses resultados sejam próximos aos observados em estudos anteriores, ligeiras diferenças são vistas referentes aos critérios de elegibilidade da população estudada (alguns estudos incluem exclusivamente pacientes com tumores iniciais; outros analisam coortes prospectivas ou retrospectivas de mulheres jovens ou idosas, entre outros aspectos) e à metodologia empregada tanto para definir quanto para calcular A & P (como o uso de proporção de dias cobertos para análise de adesão, entre outros métodos, e de dosagem sérica ou concentração na urina do medicamento em uso para avaliação de persistência), o que muitas vezes dificulta as comparações com outros achados<sup>25-27</sup>. 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 ao baixo custo, além de apresentarem taxas mais próximas às reais, quando comparados a estudos que utilizam métodos diretos para determinar tais comportamentos<sup>14,28,29</sup>.

Em relação às estimativas de persistência, faz-se necessária a relativização dos resultados, uma vez que o conceito adotado leva em consideração a 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

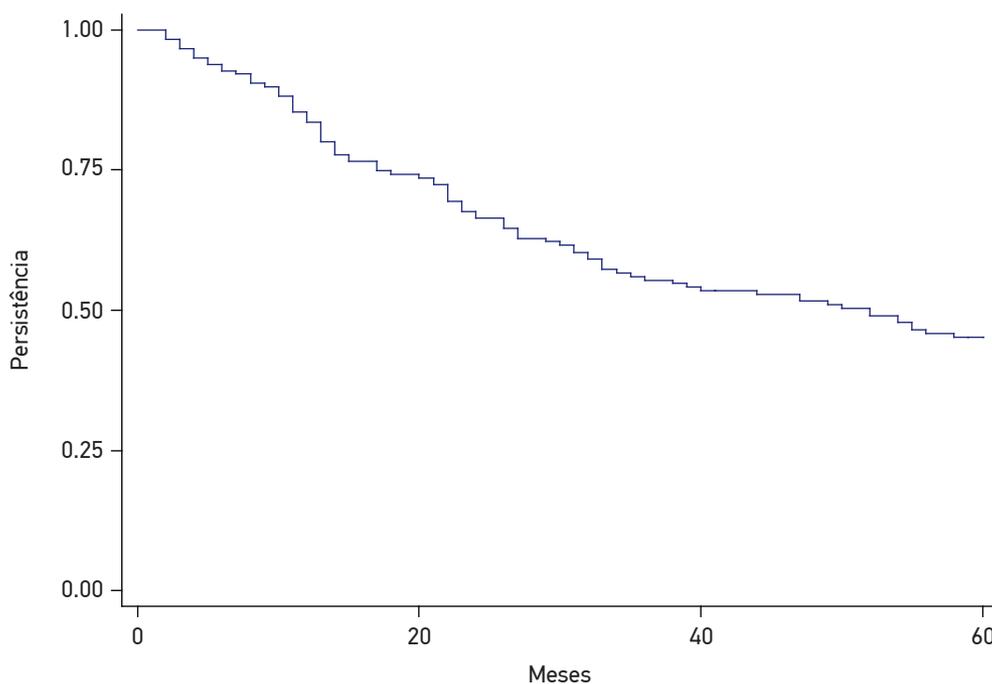


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para persistência na hormonioterapia de uma coorte de mulheres em tratamento com câncer de mama entre os anos de 2009 e 2014, Brasil, 2015.

no tratamento endócrino para o câncer de mama dificilmente vão desfrutar dos benefícios em relação à recorrência da doença e à sobrevida<sup>30,31</sup>.

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

Tabela 2. Análise bivariada das características independentes, segundo adesão à hormonioterapia no câncer de mama.

Variável	Adesão		
	%	OR (IC95%)	Valor p
História familiar de câncer			
Não	81,0	1	0,223
Sim	88,0	1,402 (0,239 – 1,402)	
Estadiamento			
Avançado	88,7	1	0,323
Inicial	83,2	0,630 (0,251 – 1,584)	
Comorbidades			
≥ 1	89,0	1	0,144
Nenhuma	81,3	0,537 (0,231 – 1,248)	
Hormonioterapia			
Anastrozol	88,2	1	0,468
Tamoxifeno	84,0	0,698 (0,264 – 1,845)	
Oncologia clínica (nº atendimentos)			
≥ 14	84,6	1	0,877
≤ 13	85,5	1,070 (0,458 – 2,496)	
Tratamento cirúrgico			
Não	82,5	1	0,591
Sim	85,9	1,294 (0,504 – 3,332)	
Radioterapia			
Não	87,8	1	0,589
Sim	84,4	0,751 (0,266 – 2,166)	
Internação hospitalar (nº)			
≥ 3	84,7	1	0,342
Até 2	81,7	0,806 (0,347 – 1,871)	
Nenhuma	96,2	4,154 (0,562 – 36,284)	

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

no denominador apenas o tempo com o medicamento em mãos, e não todo o período de tratamento<sup>32</sup>. É uma limitação, mas acredita-se que esse viés pode ser atenuado quando tais estimativas são feitas a partir de base de dados secundários de grandes populações<sup>33</sup>.

Observou-se que as variáveis associadas à persistência, mantidas no modelo final da análise multivariada, refletem a relação entre a maior gravidade da doença e a interrupção do

Tabela 3. Probabilidade de persistência não ajustada do tratamento hormonioterápico do câncer de mama, segundo características da população estudada.

Variável	Probabilidade de persistência		
	%	IC95%	Valor p
<b>História familiar</b>			
Não	50,5	38,94 – 60,94	0,341
Sim	40,9	29,00 – 52,39	
<b>Estadiamento</b>			
Inicial	56,6	47,01 – 65,07	≤ 0,001
Avançado	18,4	8,54 – 31,15	
<b>Comorbidades</b>			
≥ 1	44,6	33,65 – 54,99	0,832
Nenhuma	45,9	34,97 – 56,15	
<b>Hormonioterapia</b>			
Tamoxifeno	57,5	48,30 – 65,67	≤ 0,001
Anastrozol	8,0	2,10 – 19,22	
<b>Oncologia clínica (nº atendimentos)</b>			
≥ 14	88,2	76,77 – 94,19	≤ 0,001
≤ 13	19,8	12,78 – 28,02	
<b>Tratamento cirúrgico</b>			
Sim	48,2	39,35 – 56,51	0,036
Não	32,4	19,49 – 49,63	
<b>Radioterapia</b>			
Não	23,2	11,00 – 37,95	≤ 0,002
Sim	51,3	42,32 – 59,47	
<b>Internação hospitalar (nº)</b>			
Nenhuma	66,2	43,55 – 81,55	≤ 0,001
Até 2	61,2	48,11 – 71,97	
≥ 3	26,5	17,32 – 36,56	

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

tratamento hormonal adjuvante. Mulheres com estadiamento avançado são mais suscetíveis a descontinuar o tratamento. Essa relação também é observada em alguns estudos anteriores<sup>6,23</sup>, nos quais mulheres com maior número de linfonodos envolvidos apresentaram maior taxa de descontinuidade e, conseqüentemente, menor sucesso na terapia empregada, reafirmando também a conhecida relação inversa entre a taxa de sobrevida e o estágio do câncer no momento do diagnóstico<sup>7</sup>.

A não realização de cirurgia também foi relacionada à maior probabilidade de não persistência ao tratamento, corroborando outros estudos<sup>32,34</sup>. Uma possível explicação para essa relação é que, muitas vezes, o procedimento cirúrgico está indicado para pacientes com estadiamento mais precoce, enquanto naquelas com a doença avançada essa modalidade terapêutica é frequentemente deixada de lado, visto que é priorizado o tratamento sistêmico<sup>6,25</sup>. Segundo Kemp, as mulheres submetidas a tratamentos mais agressivos podem perceber sua condição como mais grave e reconhecem sua maior necessidade de terapia endócrina.

O risco de não persistência aumentou com o número de internações hospitalares. Para Brito et al., apesar de muitos estudos não associarem de forma direta essa variável, tal relação pode ser justificada pela gravidade da doença, bem como pela presença de outras comorbidades e efeitos colaterais, produzindo diferentes respostas ao tratamento<sup>6</sup>. A presença e a gravidade dos sintomas da doença são fatores capazes de interferir no seguimento do tratamento<sup>35</sup>.

Cabe comentar que, embora tenha exibido significância apenas na análise de sobrevida não ajustada, o número de consultas especializadas é considerado relevante. 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 no surgimento de efeitos colaterais e seus manejos, assim como

Tabela 4. Hazard ratios brutas e ajustadas das variáveis selecionadas para o modelo multivariado para persistência à hormonioterapia.

Variáveis	HR bruta	IC95%	HR ajustada	IC95%
Estadiamento				
Inicial	1		1	
Avançado	2,53	1,66 – 3,86	2,24	1,45 – 3,45
Tratamento cirúrgico				
Sim	1		1	
Não	1,63	1,03 – 6,01	3,46	2,00 – 5,97
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

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

no apoio emocional mesmo após o tratamento ativo da doença. Evidências mostram que a maioria das pacientes, ao completar a fase “inicial” do tratamento (isto é, a realização de cirurgia, quimioterapia e radioterapia), não continua a usar a figura do oncologista como seu principal provedor de cuidados, o que dificulta a manutenção da hormonioterapia<sup>2,36,37</sup>. As razões para a descontinuação da terapia podem mudar ao longo do tratamento, sendo necessário o profissional compreendê-las para superá-las, enfatizando para as pacientes a importância do seu seguimento<sup>38</sup>.

## CONCLUSÃO

Observa-se que, apesar de a adesão se apresentar elevada nesta coorte (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 medir tais comportamentos em conjunto. Deve-se adotar tal medida não só para entender melhor os fatores relacionados e identificar, de forma mais eficiente, as pacientes que requerem maior intervenção, mas também para avaliar os resultados clínicos e econômicos, já que baixas taxas têm se associado a resultados adversos e a altos custos de cuidado à saúde.

O aumento no risco de descontinuidade à hormonioterapia foi associado a características relacionadas à gravidade da doença, o que reflete ainda um número elevado de diagnósticos de câncer de mama em estádios avançados. Tendo em vista que o uso da terapia hormonal adjuvante, nesses casos, reduz de forma significativa o aparecimento de tumores secundários e, conseqüentemente, melhora as taxas de sobrevida, estratégias devem ser pensadas para que as 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 o manejo dos efeitos adversos, assim como crenças e hábitos, descritos na literatura como potencialmente associados à descontinuidade do tratamento. Portanto, identificar tais determinantes possivelmente modificáveis apresenta-se como um importante fator para o desenvolvimento de intervenções que visam à melhoria de tais comportamentos.

Este estudo buscou contribuir com informações que possibilitem a discussão de questões relativas à operacionalização de estudos de A & P para patologias crônicas, sobretudo considerando resultados nacionais. Assim, traz reflexões importantes sobre a abordagem conjunta da A & P à hormonioterapia, colaborando para a análise da Política Nacional de Atenção Oncológica.

## AGRADECIMENTOS

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

## REFERÊNCIAS

- Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE. American society of clinical oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(23): 3784-96. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3756
- 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(2): 459-78. DOI: 10.1007/s10549-012-2114-5
- Oliveira AT, Queiroz AP. Perfil de uso da terapia anti-neoplásica oral: a importância da orientação farmacêutica. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde* 2012; 3(4): 24-9.
- Timmers L, Boons CC, Kropff F, Ven PM, Swart EL, Smit EF, et al. Adherence and patients' experiences with the use of oral anticancer agents. *Acta Oncol* 2014; 53(2): 259-67. DOI: 10.3109/0284186X.2013.844353
- Benjamin L, Buthion V, Iskedjian M, Farah B, Rioufol C, Vidal-Trecan G. Budget impact analysis of the use of oral and intravenous anti-cancer drugs for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *J Med Econ* 2013; 16(1): 96-107. DOI: 10.3111/13696998.2012.729549
- Brito C, Portela MC, Vasconcellos MT. Fatores associados à persistência à terapia hormonal em mulheres com câncer de mama. *Rev Saúde Pública* 2014; 48(2): 284-95. DOI: 10.1590/S0034-8910.2014048004799
- 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(7): 1515-24. DOI: 10.1038/bjc.2013.116
- 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(1): 44-7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
- 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(1): 3-12. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2006.00139.x
- Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res* 2013; 11(2): 54-65. DOI: 10.3121/cmr.2013.1113
- Remondi FA, Cabrera MA, Souza RK. Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo: prevalência e determinantes em adultos de 40 anos e mais. *Cad Saúde Pública* 2014; 30(1): 126-36. DOI: 10.1590/0102-311X00092613
- Fundação Cristiano Varella. Hospital do Câncer de Muriaé. História. [Internet]. Disponível em: <http://fcv.org.br/site/conteudo/conteudo.php?id=87> (Acessado em fevereiro de 2016).
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tratamento pelo Sistema Único de Saúde. [Internet]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/> (Acessado em fevereiro de 2016).
- Sociedade Brasileira de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Mastologia, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Câncer de mama: terapia endócrina e terapia alvo. Agência Nacional de Saúde Suplementar; Associação Médica Brasileira: 2011. [Internet]. Disponível em: [http://diretrizes.amb.org.br/ans/cancer\\_de\\_mamaterapia\\_endocrina\\_e\\_terapia\\_alvo.pdf](http://diretrizes.amb.org.br/ans/cancer_de_mamaterapia_endocrina_e_terapia_alvo.pdf) (Acessado em outubro de 2015).
- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Manual de Condutas 2011. [Internet]. Disponível em: [http://www.sbec.org.br/downloads/MANUAL\\_CONDUTAS\\_2011.pdf](http://www.sbec.org.br/downloads/MANUAL_CONDUTAS_2011.pdf) (Acessado em 18 de outubro de 2015).
- 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(8 Suppl 3): S11-21. DOI: 10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a
- Dezii CM. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. *Manag Care* 2001; 10(2): 42-5.
- 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(1): 26-32. DOI: 10.1503/cjs.006211
- Brito C, Portela MC, Vasconcellos MT. Adherence to hormone therapy among women with breast cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 397. DOI: 10.1186/1471-2407-14-397
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for patients: breast cancer. Washington: NCCN, 2014. (Stages 0, I and II, III and IV) [Internet]. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#breast](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast) (Acessado em agosto de 2015).
- 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(5): 373-83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8

22. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevivência. *Cad Saúde Pública* 2002; 18(3): 579-94. DOI: 10.1590/S0102-311X2002000300003
  23. 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(27): 4120-8. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.9655
  24. Huiart L, Ferdynus C, Dell'Aniello S, Bakiri N, Giorgi R, Suissa S. Measuring persistence to hormonal therapy in patients with breast cancer: accounting for temporary treatment discontinuation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 882-889.
  25. Font R, Espinas JA, Gil-Gil M, Barnadas A, Ojeda B, Tusquets I, 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(8): 1249-56. DOI: 10.1038/bjc.2012.389
  26. 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. DOI: 10.1186/1471-2407-12-474
  27. 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(21): 2255-69. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.2258
  28. 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(18): 2534-42. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.3179
  29. 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(5): 1153-61. DOI: 10.1002/ncr.23262
  30. 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(6): 1513-21. DOI: 10.1038/bjc.2013.518
  31. Pagani 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(2): 455-9. DOI: 10.1007/s10549-013-2757-x
  32. 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(7-8): 1280-88. DOI: 10.1345/aph.1H018
  33. 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(2): 491-9. DOI: 10.1007/s10549-011-1801-y
  34. 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. DOI: 10.1186/2193-1801-3-282
  35. Bender CM, Gentry AL, Brufsky AM, Casillo FE, Cohen SM, Dailey MM, et al. Influence of patient and treatment factors on adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 2014; 41(3): 274-85. DOI: 10.1188/14
  36. 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(4): 882-90. DOI: 10.1093/annonc/mdr330
  37. 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. DOI: 10.1186/1471-2407-13-407
  38. Kuba S, Ishida M, Nakamura Y, Taguchi K, Ohno S. Persistence and discontinuation of adjuvant endocrine therapy in women with breast cancer. *Breast Cancer* 2016; 23(1): 128-33. DOI: 10.1007/s12282-014-0540-4
- Recebido em: 31/10/2016**  
**Versão final apresentada em: 11/06/2017**  
**Aprovado em: 06/07/2017**